

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
Année 1883-1884

N° 2

5293
~~P 30970~~
(1884) 2

DU SEMEN-CONTRA

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOMÉ DE PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Présentée et soutenue le Samedi 9 février 1884

PAR

Paul MARIÉ

Docteur en médecine de la Faculté de Paris;

Licencié ès-sciences;

Préparateur à l'École supérieure de pharmacie de Paris;

Membre de la Société botanique de France.

Né à Corvol-Forgueilleux (Nièvre), le 22 juillet 1858.



JURY

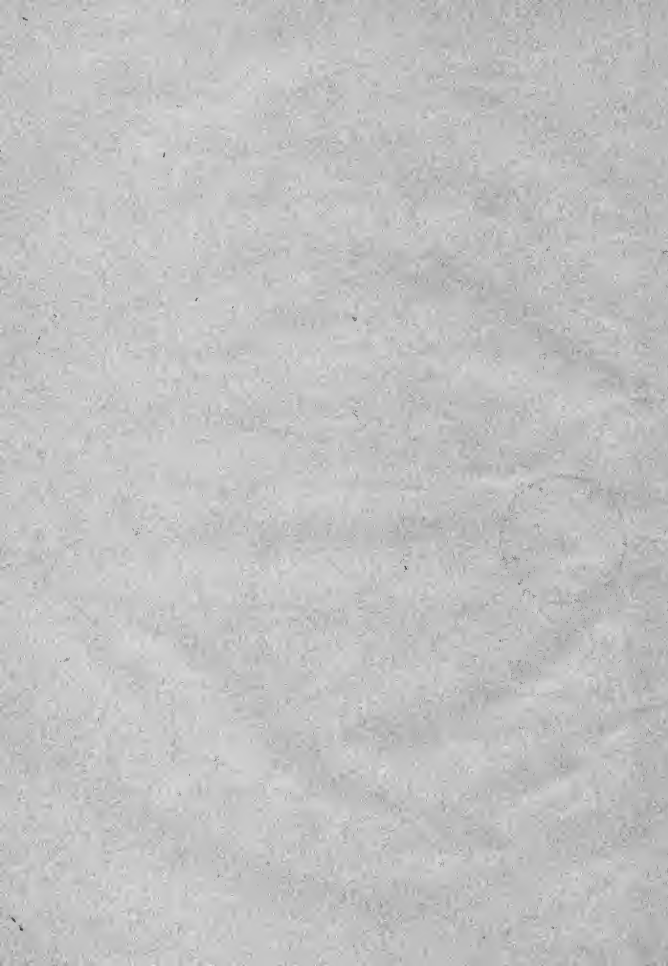
MM. CHATIN, président
PLANCHON, professeur
CHASTAING, agrégé

PARIS

IMPRIMERIE MOQUET

11, RUE DES FOSSÉS-SAINT-JACQUES, 11

1884



P. 5.293 (1884) 2

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Année 1883-1884

N° 2

DU SEMEN-CONTRA

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Présentée et soutenue le Samedi 9 février 1884

PAR

Paul MARIÉ

Docteur en médecine de la Faculté de Paris ;

Licencié ès-sciences ;

Préparateur à l'École supérieure de pharmacie de Paris ;

Membre de la Société botanique de France.

Né à Corvol-l'Orgueilleux (Nièvre), le 22 juillet 1858.



MM. CHATIN, président
PLANCHON, professeur
CHASTAING, agrégé

PARIS

IMPRIMERIE MOQUET

11, RUE DES FOSSÉS-SAINT-JACQUES, 11

1884

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

M. CHATIN, Directeur.

ADMINISTRATEURS

MM. CHATIN, Directeur.

PLANCHON, Professeur.

BOUIS, Professeur.

PROFESSEURS. . .	{	MM. CHATIN	Botanique.
		MILNE-EDWARDS.	Zoologie.
		PLANCHON. . . .	{ Histoire naturelle des médi- caments.
		BOUIS	Toxicologie.
		BAUDRIMONT. . .	Pharmacie chimique.
		RICHE	Chimie inorganique.
		LE ROUX	Physique.
		JUNGFLEISCH . . .	Chimie organique.
		BOURGOIN	Pharmacie galénique.
		MARCHANT	Cryptogamie.
		BOUCHARDAT . . .	Hydrologie et Minéralogie.

COURS COMPLÉMENTAIRE

M. PRUNIER, Chimie analytique.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. BERTHELOT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. J. CHATIN.
BEAUREGARD.
CHASTAING.
PRUNIER.

MM. QUESNEVILLE.
MOISSAN.
VILLIERS.

M. E. MADOULÉ, Secrétaire de l'Ecole.

A MM. LES PROFESSEURS

A. CHATIN

MEMBRE DE L'INSTITUT

Directeur de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris.

MON PRÉSIDENT DE THÈSE

A. MILNE-EDWARDS

MEMBRE DE L'INSTITUT

Professeur administrateur du Muséum.

G. PLANCHON

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Professeur à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris.

Hommage de leur ancien préparateur.

D^r P. MARIE.

A M. R. GÉRARD

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

Maitre de conférences à l'Ecole supérieure de Pharmacie
de Paris.

Souvenir de nos bonnes relations.

INTRODUCTION

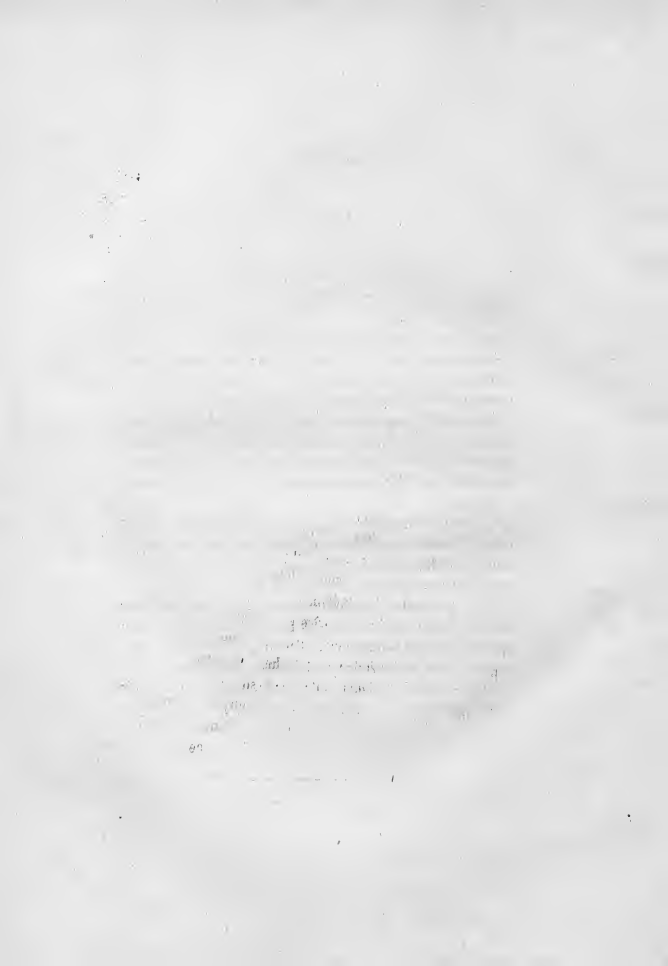
Depuis une époque très reculée, le Semen-Contra jouit en thérapeutique d'une réputation d'ailleurs bien légitime, due à son efficacité réelle, particulièrement dans les troubles de l'économie causés par la présence des helminthes.

Cependant, malgré son antique introduction dans la pratique médicale, malgré ses propriétés énergiques qui commandaient l'attention, son étude n'en présente pas moins, dans certaines de ses parties, beaucoup de points obscurs et contestés.

Ce sont ces lacunes de son histoire que nous nous sommes efforcé de diminuer dans la mesure de nos forces et dans les limites qui nous ont été tracées par les moyens d'étude dont nous avons pu disposer.

Nos recherches originales ont plus spécialement porté sur l'origine botanique du Semen-Contra, son histologie, l'action physiologique de son essence, l'action physiologique et thérapeutique de son principe cristallisé, la Santonine.

Avons-nous réussi dans notre tâche, c'est ce que l'avenir nous apprendra.



SEMEN-CONTRA



Historique. — Le Semen-Contra est un médicament connu dès la plus haute antiquité; vingt siècles d'expérimentation n'ont point affaibli sa popularité. On ne sait à quelle époque précise eut lieu son introduction dans la matière médicale; les auteurs du xvi^e siècle en parlent déjà dans leurs ouvrages. Les Armoises employées actuellement se retrouvent dans les écrits sur la matière médicale que nous ont laissés les savants grecs et latins. C'est ainsi que Dioscoride mentionne plusieurs espèces d'Absinthium : la grande Absinthe *αψυνθιον*, l'Absinthe marine ou Santonine marine *αψυνθιον Σαρδονιον* et surtout *αψυνθιον θαλασσιον* ou *Σεριφον* qui a de très petits capitules et croît en Cappadoce; il la préconise comme un vermifuge utile, principalement contre les ascarides et les lombrics. Ceci nous indique d'une façon presque certaine l'une des Armoises fournissant ou ayant fourni le Semen-Contra. Il désigne une autre espèce sous le nom de *Σαντονιον* parce qu'elle croît dans le pays des Santons (Saintonge actuelle) : ses propriétés ressembleraient à celles du *Σεριφον*.

Pline décrit également trois espèces d'Absinthies : l'Absinthe pontique, la Santonique ou Santonine marine, et le Sériphium appelé aussi *Sériphium* marin ou Absinthium maritimum. (Pline, lib. XXVII, cap. viii). L'origine de ce produit n'était pas alors certaine; il était apporté au commerce maritime de Rome par les caravanes de l'Égypte. Ce nom d'Absinthium maritimum *Αψυνθιον θαλασσιον*, lui vient précisément de cette circonstance qu'il arrivait par mer à Rome ou en Grèce.

Le nom de Semen-Santonicum, appliqué au Semen-Contra, lui vient de ce que le Codex de 1819 l'a attribué à l'Armoise marine, qui est d'un usage vulgaire près des plages de la Saintonge. Le synonyme Semen-Sanctum, tient à ce que la plante qui le fournit était regardée comme sacrée par les prêtres d'Isis. Cette tradition se serait conservée longtemps dans les pays d'origine, car d'après Tavernier (Voyage, II, 384, in Mér. et Det. Dict.) la récolte du Semen-Contra se ferait en secouant fortement la plante dont on l'obtient et à laquelle la superstition empêche de toucher avec les mains. On fait ainsi tomber des fragments de fleurs, qu'on recueille sur des vans et qui constituent le médicament.

Ce produit fut ensuite apporté de l'Orient par les caravanes qui venaient de la contrée appelée Thinæ ou Sinæ; telle est l'origine du nom de Semen-Thinæ, Semen-Sinæ, Semen-zina qu'on trouve dans les ouvrages anciens et qu'on a traduits par Semencine, Sementine. Le nom de Barbotine vient du mot latin *barbula*, signifiant pointe de fleur.

ORIGINE BOTANIQUE. — Malgré son antique origine, le Semen-Contra est un des produits le moins bien étudiés de la matière médicale; son origine botanique est particulièrement obscure et les auteurs ont émis à ce sujet les opinions les plus diverses.

Sous la dénomination de Santonica, Semen-Cinæ ou mieux Flores Cinæ, Semen Santonicæ, Semen Zédoariæ, Semen-Contra, Semen Sanctum, Semencine, Barbotine; en allemand Wurmsamen, Zittwersamen; en anglais Wormseed, il arrive dans le commerce un médicament jadis regardé comme formé de semences, d'où le nom de Semen-Contra, abréviation de Semen-Contra vermes. Mais en réalité la drogue n'est formée que par les capitules non épanouis de plusieurs espèces du genre *Artemisia* de la division *Seriphidium*, mélangés avec des fragments de ramules, des feuilles et des corps

étrangers. On peut en distinguer plusieurs sortes commerciales.

SEMEN-CONTRA D'ALEP OU D'ALEXANDRIE. — Flores Ciniæ Levantici.

C'est la sorte la meilleure et la seule officinale. Sa provenance a varié suivant les époques. Parmi les auteurs anciens, Lemery dit qu'on le récolte dans le Boutan et qu'il nous vient de Perse (Dict. univ. des drog. simp.). Paul Hermann, Rauwolf, Tavernier assurent qu'on le récolte dans cette dernière contrée; Tournefort dit qu'il vient du Mogol et qu'on le transporte par terre jusqu'à Ezeroum; il en vient aussi du Thibet (Mémoires Del., Dict., t. VI). Il y a peu de temps encore, la drogue nous arrivait en Europe par Alep, Smyrne ou Alexandrie et la Méditerranée; telle est l'origine des noms sous lesquels on la désigne encore aujourd'hui. Actuellement, il résulterait des informations données à Flückiger et Hanbury, que ce Semen-Contra est recueilli à présent principalement, sinon entièrement, dans les plaines de Kirghiz dans les régions septentrionales du Turkestan. Elle est alors apportée à la grande foire de Nijni-Nowogorod, d'où elle est envoyée à Moscou, St-Petersbourg et dans l'Ouest de l'Europe. Les importations moyennes à St-Petersbourg, d'après Ludwig, en 1862-63-64 ont été d'environ 10,000 quintaux. Aucun relevé n'a été fait depuis.

Tel qu'il nous arrive dans le commerce, le Semen-Contra d'Alep est constitué presque entièrement par de petits capitules non épanouis et intacts; il est pesant et il a été purifié des déchets et du sable par le tamisage. On y trouve fréquemment une proportion variable de tiges et de petites parties de feuilles mélangées avec les capitules, dont il faudrait, d'après les auteurs de la « Pharmacographia, » 90 pour faire un poids d'un grain.

Les capitules sont ovoïdes, fermés, allongés, prismatiques

par la dessiccation, car la macération dans l'eau rétablit leur forme naturelle ; ils sont chauves, assez brillants, vert pur ou vert gris, de 3 millimètres de long sur 1 millimètre de large ; leur couleur devient brune en vieillissant. L'involucre est formé d'écailles contiguës, les inférieures plus petites, éloignées, oviformes, les supérieures et internes allongées fortement carénées sur le dos, recouvertes de petites glandes résineuses, jaunâtres, brillantes ; les deux bords sont incolores, membraneux, transparents et scarieux, marqués de stries fines et tout à fait glabres. A l'état jeune, la nervure médiane porte un petit nombre de poils laineux incolores ; mais, à la maturité, le capitule tout entier est lisse et presque glabre, ce qui distingue la bonne sorte des autres, où les capitules sont adhérents souvent par un duvet aranéeux. L'involucre emprisonne de trois à cinq fleurs insérées sur le réceptacle nu ; chacune d'elles possède une corolle rétrécie à la base, divisée au sommet en cinq dents courtes et triangulaires ; le tube est garni de glandes à l'extérieur. Les étamines sont apiculées et le style possède deux branches courtes, épaisses, plus larges à leur extrémité. (Voy. les figures).

Outre ces capitules, qui constituent 95 0/0 du mélange, on trouve encore dans le Semen-Contra : des débris de pédoncules très effilés, rigides, cannelés, présentant çà et là des renflements indiquant les points d'insertion des capitules sessiles ; des écailles détachées de l'involucre et précédemment décrites ; enfin des débris de feuilles florales qui sont courtes, étroites, simples et glabres ainsi que les pédoncules.

Ce Semen-Contra exhale une odeur forte, aromatique et agréable : sa saveur est amère et camphrée.

L'origine botanique de ce produit a été et est encore de nos jours fort controversée.

Linné l'attribuait à une Armoise recueillie en Perse par Rauworf, et à laquelle il donna le nom d'*Artemisia Contra*.

M. Batka, droguiste à Prague, le rapporta à l'*Artemisia glomerata* Sieber. M. Della Chiaja créa une nouvelle espèce pour le Semen-Contra officinal (in Mer. et Del., Dict.).

Guibourt ((Hist. nat. des drog. simpl., 1850) l'attribuait à l'*Artemisia Sieberi* DC., à laquelle il conserve le nom d'A. Contra.

L'*Artemisia Vahlia* qui a longtemps été considérée par les botanistes allemands comme la source du produit commercial, d'après l'autorité de Treviranus et Th. Fr. Nees, est décrite dans Berg et Schmidt (Darstell. off. gew., t. XXIX, C. L.). Pour montrer combien elle est différente de la drogue elle-même, une même planche réunit les dessins des deux échantillons de plantes et permet de faire la comparaison ; elle fait voir que cette *Artem. vahlia* Kosteletzky (Art. Contra Vahl.) en diffère par ses capitules ovales élargis et ses bractées beaucoup plus larges et plus arrondies.

Otto Berg (l. c.) conclut de la comparaison minutieuse qu'il fit des capitules constituant le Semen-Contra avec ceux des autres Armoises orientales, qu'aucune de ces dernières ne pouvait être la véritable plante-mère. C'est alors qu'il proposa, pour l'Armoise énigmatique et inconnue devant fournir le Semen-Contra d'Alep, le nom d'*Artemisia Cina*.

Il ne se fit plus rien d'important, parmi les botanistes, à ce sujet, jusqu'au jour où le professeur Petzholdt, de l'Université de Dorpat, qui avait passé le printemps et l'été en voyage dans le Turkestan, rapporta en novembre 1870, la vraie plante-mère du Semen-Contra du Levant, en quantité considérable. Ces échantillons furent communiqués à M. Willkomm, professeur à la même Université, qui les étudia avec soin et publia sur la question un travail étendu (Bot. Zeit., 1872), que nous allons rapidement analyser.

La comparaison des calathides de l'*Artemisia* rapportée par Petzholdt, avec le Semen-Contra du Levant, ne laisse pas

le moindre doute sur l'identité des deux substances. Les exemplaires récoltés proviennent du Turkestan, entre le lac d'Aral et le lac Balkasch ; on réunit dans cette région une grande masse de Semen-Contra, qui est ensuite mis en sacs de 80 à 160 livres et dirigé sur Nijni-Novogorod, pour la grande foire. Il est vraisemblable que cette même plante croît aussi à l'ouest, dans les parties qui touchent la Chine, d'où l'ancien nom de Semen-Cinæ qui peut s'écrire Semen-Sinæ et qui s'explique ainsi par son origine chinoise.

La plante-mère du Semen-Contra du Levant est une *Artemisia* de la section *Seriphidium*, incontestablement proche parente des différentes espèces qui constituent celle-ci, mais que cependant M. Willkomm regarde comme distincte de toutes les espèces qu'il a pu analyser et comparer avec elle. Il faut donc en former une espèce particulière, à moins qu'on ne veuille considérer comme de simples formes d'une espèce unique, toutes ou du moins la plus grande partie des *Artemisia* de cette section, qui, dans le fait, comme il l'avoue lui-même, sont très voisines. Les espèces de la section *Seriphidium* sont caractérisées, comme nous l'avons déjà vu, par leurs capitules à réceptacle nu et à fleurs hermaphrodites. Le réceptacle est non un disque, mais un axe en forme de tige, sur lequel sont insérées les écailles de l'involucre en spirale et de telle sorte que, le plus souvent, il n'y a que quelques fleurs dans l'axe des écailles les plus élevées. Le réceptacle se termine par un sommet nu. Il en est ainsi, le plus souvent, dans les espèces suivantes, analysées par M. Willkomm, *A. Cina*, Berg, *A. pauciflora*, Stechm., *A. Lercheana* Stechm., *A. monogyna* Kit., *A. Sieberi* Besser, *A. maritima* L., *A. gallica* Lam., *A. herba alba* Asso et *A. Barrelieri* Besser. Toutes ces espèces ont un grand nombre de caractères communs. Mais, d'après M. Willkomm, la plante du Turkestan se distingue de toutes les autres espèces nommées précédemment,

parmi lesquelles les *A. Lercheana*, *pauciflora* et *monogyna* répandues dans la plus grande partie de l'Asie moyenne, occidentale et intérieure, s'en rapprochent le plus, par l'état complètement glabre de ses feuilles caulinaires médianes et supérieures, de ses épis de fleurs et des écailles d'involucre de ses capitules qui, dans toutes les autres espèces sont recouverts d'une quantité plus ou moins grande de poils lanieux, qui sont épaissement feutrés chez les *A. sieberi* et *A. ramosa*.

Il en donne la diagnose suivante :

Plante sous-frutescente à souche épaisse, tortueuse, émettant des tiges aériennes ligneuses à la base, d'une hauteur de 30 à 50 centimètres. La base porte des feuilles serrées les unes contre les autres, longuement pétiolées, bipinnatiséquées, à segments linéaires couverts d'une pubescence blanchâtre. Les feuilles caulinaires sont très petites et complètement glabres à partir de la région moyenne. La moitié supérieure porte de longs ramuscles allongés, dressés, couverts de nombreux capitules disposés en épis lâches, simples, ou en petits glomérules groupés en épis. Ces petits capitules sont larges de 3 millimètres environ au moment de la floraison; ils sont oblongs. L'involucre est formé d'une douzaine de bractées imbriquées, très glabres, oblongues, linéaires, obtuses, concaves, largement scariées sur le bord, marquées d'une nervure verte sur le dos et portant sur chaque face de nombreuses papilles glanduleuses. Le réceptacle porte trois à six fleurs à l'aisselle des bractées; ces fleurs sont fertiles, disposées par paires; la corolle obconique est marquée de dents obtuses et triangulaires; elle surmonte un ovaire quatre fois plus court qu'elle et elle est recouverte de nombreuses papilles résineuses serrées les unes contre les autres.

. Les *Artemisia* les plus proches de la plante précédente du

Turkestan, parmi lesquelles la plus semblable est certainement l'*Artemisia Lercheana*, se distinguent de celle-ci par les caractères suivants :

Artemisia Lercheana Stechm. a des calathides plus longs et plus étroits avec des écailles fortement serrées, un peu concaves, un ovaire allongé, une corolle en entonnoir, à dents d'une longueur égale à celle du tiers de la corolle. Toute la plante est recouverte d'un lainage blanc, à l'exception des calathides qui sont glabres (V. Ledeb., Ic. fl. Rossic., pl. 488).

Artemisia pauciflora Stechm. se distingue par toutes ses parties, qui se présentent couvertes d'un duvet gris-blanc; par les extrémités de ses feuilles inférieures linéaires allongées, très obtuses et courtes; par les écailles d'involucre de ses calathides portant des poils serrés, soyeux; par sa corolle en entonnoir et ses stigmates en massue (v. Gmel, Flor. Sib., pl. 52, fig. 1-2).

Artemisia monogyna Kit. a toutes ses parties également couvertes d'un duvet gris-blanc; les écailles d'involucre de ses calathides portent des poils serrés soyeux; les extrémités de ses feuilles sont plus longues, lancéolées; le stigmate est en massue (v. Gmel., l. c., pl. 51).

D'après Willkomm, les capitules de l'*Artemisia Barrelieri*, qui habite le sud de l'Espagne, sont, parmi toutes les espèces qu'il a analysées, ceux qui se rapprochent le plus des capitules de la plante-mère du *Semen-Contra*, et cela même à tel point, qu'au même état de développement, il est presque impossible de les distinguer les uns des autres. Par contre les feuilles, l'inflorescence, en un mot l'habitus tout entier de la plante espagnole diffèrent complètement de ce qu'on voit dans la plante rapportée par M. Petzholdt.

De cette observation il résulte que la structure des capitules et des fleurs est très semblable chez toutes les *Artemisia* et même chez toutes les espèces de la section *Seriphidium*.

Il est donc par conséquent très difficile de distinguer ces espèces autrement que d'après les caractères présentés par l'appareil végétatif.

Le professeur Willkomm ne trouvant donc, parmi les espèces déjà connues, aucune plante qui, à son avis, présentât des caractères identiques à ceux de l'échantillon soumis à son étude, pensa qu'il était utile d'en faire une espèce particulière à laquelle il donna le nom de *Artemisia Cina*, proposé déjà par O. Berg pour la plante-mère du *Semen-Contra*, alors inconnue. Tous les auteurs n'ont pas admis sans réserve cette manière de voir.

Flückiger (ex *Jahresb. pharm.*, 1874, p. 84) objecte à l'*Artemisia Cina* de Willkomm, que les échantillons que lui a communiqués ce dernier possèdent seulement douze bractées environ à l'involucre, tandis que la drogue commerciale en compte une vingtaine. Mais Dragendorff pense que l'on ne peut établir aucune conviction solide sur le nombre de ces écailles d'involucre, car il n'est pas lui-même constant. En effet, il aurait trouvé dans les échantillons de sa collection, sur certains capitules plus de douze écailles, et sur des fleurs de *Semen-Contra* du commerce souvent moins de vingt. L'objection de Flückiger n'aurait donc pas une grande valeur.

Les auteurs de la *Pharmacographia* admettent l'opinion des botanistes russes Besser (*Bull. Soc. nal. de Moscou*, III, p. 4) et Ledebour (*Flor. Röss.*) qui l'a suivi. Les recherches entreprises par ces derniers auteurs leur firent reconnaître que les *Artemisia* de la section *Seriphidium* sont susceptibles d'une grande variation : « si aliae Artemisiae multum variant, Seriphidia inconstantia formarum omnes superant » (Besser), et, après une étude attentive, ils en vinrent à regarder les espèces susdites de l'Asie intérieure comme des variétés de l'*Artemisia maritima* L. Par suite, MM. Flückiger et Hanbury

donnent, dans leur Traité, à propos de l'origine botanique du Semen-Contra, la détermination suivante : *Artemisia maritima*, v. « *Stechmanniana* Besser (In. Bull. Soc. Imp. nat., Moscou, 1834, VII, 31), *Artemisia maritima*, v. « *Pauciflora* Weber quoad Ledebour, Fl. Ross., II, 370.

Enfin MM. Bentley et Trimen, dans leur récent ouvrage (*Medicinal Plants*, v. III, 1880), rapportent la drogue à l'*Artemisia pauciflora*. L'identification de cette substance avec la plante précitée est due à Besser (1834), et nous trouvons dans la diagnose donnée pour l'*Artemisia pauciflora*, dans le Prodrome de de Candolle, la phrase suivante : « Sub Cinæ, seu Cynæ ad usum pharmaceuticum capitula colliguntur. »

MM. Bentley et Trimen se sont convaincus, après une comparaison attentive des capitules du commerce avec ceux de la présente plante, qu'il y a identité complète entre les deux substances. Il est donc vraisemblable que la plus grande partie au moins du médicament est fournie par l'*Artemisia pauciflora*.

En adoptant le nom spécifique de *Artemisia pauciflora* Webb, ces auteurs n'ont pas l'intention d'exprimer une opinion sur la validité de cette espèce, mais seulement de désigner d'une manière déterminée la plante prétendue. En effet, beaucoup de botanistes qui ont étudié les nombreuses et intéressantes variétés des *Artemisia* de ces régions, s'accordent à rapporter l'*Artemisia pauciflora*, ainsi que maintes autres espèces, à l'*Artemisia maritima* Linn., commune et largement répandue à travers l'Europe, l'Asie Occidentale et les contrées salines.

En résumé, deux alternatives nous sont offertes : ou bien avec M. Willkomm nous devons considérer la plante-mère du Semen-Contra comme une espèce spéciale, ou bien nous devons la regarder simplement comme une variété de l'*Artemisia maritima*. C'est à cette dernière opinion que nous nous rattachons.

Nous avons en effet compulsé à diverses reprises les paquets de l'herbier du Muséum renfermant les *Artemisia* de la section *Seriphidium*, et nous nous sommes convaincu du peu de différences qui souvent séparaient des plantes portant des noms spécifiques différents, ainsi que de la fréquence d'échantillons présentant des caractères de transition entre certaines des prétendues espèces de cette section.

Nous avons comparé la drogue commerciale et, qui plus est, un échantillon de l'*Artemisia Cina*, que nous devons à l'obligeance du savant botaniste de l'Université de Prague, M. le professeur Willkomm lui-même, aux types du Muséum. Un examen attentif nous a fait observer de trop grandes ressemblances entre les objets que nous avons à comparer et certains exsiccata de l'herbier général, pour que nous ne soyons pas tenté de les rattacher à ces derniers. Nous avons trouvé entre autres, parmi les espèces étiquetées *Artemisia pauciflora*, un exemplaire dont les capitules présentent une identité parfaite avec ceux de la drogue commerciale, et dont le port est celui de l'*Artemisia Cina*. La structure anatomique, il est vrai, montre une sclérification beaucoup plus grande dans la plante de M. Willkomm, mais je ne crois pas que ce caractère, lié sans doute à l'habitat, puisse être considéré comme ayant une réelle valeur spécifique.

Mais l'*Artemisia pauciflora* n'est elle-même qu'une des nombreuses formes de l'*Artemisia maritima*, qui englobe une foule de variétés dont voici la synonymie abrégée d'après Ledebour (Flor. Ross., II, p. 570) :

ARTEMISIA MARITIMA

• *Pauciflora*.

A. pauciflora Weber in Stechm. Art., p. 26. — DC. Prodr., VI, p. 102.

A. nutans, β *M. a.* Bieb (ex. Besser).

A. pulchella, S. G. Gmel (ex Bess.).

- A. Cyna Pall., It. III, p. 630.
A. contra Pall. in herb. Jacq.
A. maritima, α Stechmanniana Besser Seriph., p. 31.
A. Lercheana, Karel et Kiril, En, pl. fl. alt., nr. 458.
A. fruticosa, Gmel. Fl. Sib., III, p. 116, nr. 101, t. LII,
f. 1, 2.
 β . *Fragrans*.
A. fragrans Willd, Sp. pl. III, p. 1835. — DC. Prodr. VI,
p. 104.
A. maritima γ Lamk. Encycl. méth., I, p. 266 (ex Willd).
A. maritima β Willdenowiana, Besser Seriph., p. 31.
A. maritima v. Meyeriana Besser Seriph., p. 38.
 γ *nutans*.
A. nutans, Willd Sp. pl. III, p. 1831. — DC. Prodr., VI,
p. 103.
A. alba Pall. It., I, p. 238, 379, 404, App., p. 502, nr. 127.
A. pauciflora Georgi Beschr. d. Russ. R. Nachtr., p. 306
(e synon. Pall.).
 δ *genuina*.
 ϵ *compacta*.
 ζ *Lercheana*.
A. Lercheana Weber in Stechm., Art., p. 24. — Willd,
Sp. pl., III, p. 1838. — Ledeb. Fl. alt., IV, p. 84.
A. Lercheana α humilis et β Gmeliniana. — DC. Prodr.,
p. 104, vol. 6.
 η *monogyna*.
A. monogyna Waldst et Kit pl. rar. Hungar, I, p. 77, t. 75.
— DC. Prodr., VI, p. 102. — Besser enum p. 76, nr 1595.
— Karel et Kiril Enum pl. Fl. alt nr 455.
A. Santonicum (an L. ?) Pall. It., I, p. 219, 385, II et III.
A. Salina Besser Enum. pl., 76, nr 1594.
 θ *taurica*.
 ι *persica*.

Cette opinion s'appuie encore sur ce que l'*Artemisia maritima* possède des propriétés éminemment vermifuges. Nous savons, en effet, qu'elle a été employée dans le Berry en guise de *Semen-Contra*. Se basant sur cette action thérapeutique, M. Stan Martin (Bull. gén. de thérap., 1844, t. XXI, p. 113) en a fait l'analyse; il en a retiré principalement une huile essentielle et une résine verte qui, d'après cet auteur, seraient les seuls agents vermifuges. Il a préparé avec cette plante un extrait éthéré d'aspect butyreux, à odeur aromatique, à saveur amère, renfermant l'huile essentielle et la résine verte; ce produit administré en potion, pastilles, pilules, lavements a toujours eu un effet prompt et sûr à des doses minimales.

On comprend d'ailleurs sans peine, en se reportant aux nombreux exemples analogues que nous offre la matière médicale, que cette même plante puisse acquérir dans des contrées différentes des propriétés vermifuges beaucoup plus énergiques.

Nous avons à ce propos l'intention de nous faire envoyer ou rapporter, l'été prochain, de pays divers, des fleurs d'*Artemisia maritima* récoltées comme le *Semen-Contra* et d'y rechercher la Santonine dans le but d'un dosage comparatif.

SEMEN-CONTRA DE RUSSIE OU DE SAREPTA. — Il est récolté dans les steppes des bords du Volga aux environs de Sarepta et Saratow.

Il se distingue de la sorte précédente par une cohérence plus ou moins accusée de ses capitules, due à un revêtement laineux d'un développement variable. On en distingue deux sortes :

1° La première de ces sortes présente des capitules en partie fermés et allongés, ou en grande partie déjà ouverts et alors en forme de coupe. Ces capitules sont bruns de 1 à 2 millimètres de long, de 1/2 à 1 millimètre d'épaisseur; ils sont recouverts d'un léger duvet blanc aranéeux, peu serré,

facilement visible à la loupe. Les écailles internes de l'involucre sont linéaires, lancéolées, brillantes, avec une carène forte, courant presque jusqu'au bont, et recouvertes de grosses glandes d'un jaune orangé; leur bord est incolore membraneux transparent. Les fleurs épanouies ont une couleur d'un beau rouge. Cette sorte qui est loin d'être aussi pure que le Semen-Contra d'Alep, contient beaucoup de débris de branches à duvet aranéeux et une certaine quantité de corps étrangers; vue en masse, elle a une couleur jaune brun; elle porte plus particulièrement le nom de Semen-Contra indien (*Cina Indicum*, *Semen-Contra Indicum*).

O. Berg et Schmidt rapportent cette variété à l'*Artemisia pauciflora*? Stechm et à l'*Artemisia monogyna* Waldst et Kit. β *microcephala* DC.

2° La seconde de ces formes se distinguerait de la précédente par son revêtement épais et blanc, donnant une apparence cotonneuse à tout le capitule. Les mêmes auteurs, dont nous venons de parler, la regardent comme produite par l'*Artemisia Lercheana* β *Gmeliniana* DC., plante du Volga, du Caucase et de la Sibérie méridionale.

Nous ferons remarquer qu'un degré plus ou moins considérable dans la pubescence ne présente pas une bien grande valeur au point de vue taxinomique. Aussi n'est-il pas étonnant de voir M. Boissier (*Flora orientalis*, 1876), réunir l'*A. monogyna* et l'*A. Lercheana* en une seule espèce l'*Artemisia fragrans* (Willd. Sp. III, p. 1835).

Ce botaniste lui assigne les caractères suivants :

Plante sous-frutescente à la base, blanchâtre, à tiges rayées ascendantes, terminées par une panicule allongée. Feuilles radicales pétiolées, ovales dans leur pourtour, bipinnatiséquées, à segments linéaires obtus, divergents; feuilles caulinaires sessiles, les florales simples et courtes. Capitules dressés, sessiles, oblongs, contenant trois à huit fleurs. In-

volucres canescent ou recouvert d'un duvet crépu, à bractées externes ovales, oblongues, herbacées, scarieuses au sommet; bractées internes presque complètement scarieuses, oblougues linéaires.

C'est une espèce polymorphe très peu distincte de l'*Artemisia maritima* L. à laquelle beaucoup d'auteurs l'ont réunie (voy. plus haut Ledebour. Fl. ross.); elle s'en distinguerait seulement par ses capitules dressés et ses rameaux non infléchis. On l'a divisée en espèces nombreuses d'après des caractères de peu d'importance. M. Boissier lui assigne comme aire géographique : l'Espagne, la Gaule australe, l'Italie, la région du Danube, la Russie australe, la Sibérie dans le voisinage des Monts Oural et Altaï.

Le Semen-Contra de Russie ou de Sarepta était recueilli autrefois près de cette dernière ville, par une riche colonie allemande établie dans le gouvernement de Saratow ; mais, d'après des informations communiquées récemment à MM. Flückiger et Hanbury, il paraît qu'on ne tardera pas à ne plus en trouver dans cette région. Il est, en effet, maintenant extrêmement rare dans le commerce.

SEMEN-CONTRA DE BARBARIE. — Cette sorte aujourd'hui presque complètement délaissée, était jadis beaucoup plus usitée. Ainsi la première description du Semen-Contra que l'on trouve dans les auteurs et qui est celle du Dictionnaire des Sciences médicales (t. L., p. 672) paraît assez bien se rapporter au Semen-Contra de Barbarie. Aujourd'hui il nous vient du Maroc et du nord-ouest de l'Afrique par la voie de Livourne. On l'expédie en balles ovales, mais il n'est plus demandé, et, par conséquent, il est très rare : aussi m'a-t-il fallu parcourir plusieurs maisons de droguerie pour en trouver quelque échantillon oublié dans les tiroirs. M. le professeur Planchon, nous a également communiqué gracieusement les exemplaires du droguier de l'École de pharmacie de Paris.

Cette drogue représente un mélange de couleur à la fois brune et blanc grisâtre, dont les parties constituantes s'attachent les unes aux autres par le riche revêtement pileux qui en recouvre toutes les parties. Elle se compose : 1° De capitules arrondis oviformes, d'une teinte gris brun ou gris blanc due à la présence des poils, contenant seulement un à trois boutons floraux non développés et entourés d'un involucre dont les folioles sont obtuses, les inférieures rondes, les supérieures oviformes. 2° De débris de pédoncules. 3° De feuilles florales linéaires, quelquefois bifides, très courtes. 4° De sommités rabougries présentant souvent trois ou quatre capitules accolés. 5° Enfin les impuretés sont en assez grande quantité.

L'examen attentif de cette substance montre qu'on l'a certainement obtenue en dépouillant les sommités florales peu de temps après l'apparition des capitules ; on fait ensuite sécher le produit et on l'apporte dans le commerce. L'odeur, la saveur et le poids de ce Semen-Contra sont sensiblement les mêmes que ceux de la drogue du Levant.

Il règne beaucoup d'incertitude au sujet de l'origine de ce produit.

Murray (t. I, p. 175) l'a attribué à l'*Artemisia judaica* et beaucoup d'auteurs ont accepté cette détermination ; mais les feuilles de cette Armoise sont assez grandes, obovales, crénelées à trois ou cinq lobes et rappelant par leur forme une fleur de lys ; elle porte de gros capitules presque hémisphériques, à bractées de l'involucre arrondies et n'ayant pas l'odeur du Semen-Contra. Ce qui a pu faire croire qu'elle donnait la drogue de Barbarie, c'est que, d'après Delile, elle serait le véritable *Seriphium* de Dioscoride et servirait encore comme drogue vermifuge dans les pharmacies du Caire.

Saw (in Mer et Del., Dict.) émit l'opinion qu'il doit provenir de l'*Artemisia odoratissima* Desf. Drivon (thèse Mont-

pellier) semble adopter cette manière de voir, au moins provisoirement. Une erreur de détermination pourrait bien avoir donné lieu à cette interprétation; en effet, en compulsant les herbiers du Muséum de Paris, j'ai trouvé des exemplaires anciennement étiquetés *Artemisia odoratissima* Desf. et rectifiés par M. Cosson en *A. herba alba* Asso.

Plus récemment, le *Semen-Contra* de Barbarie a été rapporté par Batka à l'*Artemisia Sieberi* Besser (*Artemisia glomerata* Sieber), puis par M. O. Berg à l'*Artemisia ramosa* C. Smith, très probablement sur l'autorité de J. Gay, comme semblerait l'indiquer une inscription de la main de ce dernier, contenue dans l'herbier du Muséum.

J'ai essayé, à mon tour, de comparer les différents échantillons de la drogue que j'ai pu me procurer avec les exsiccata du Jardin des Plantes. Je me suis ainsi convaincu, avant d'avoir relevé la synonymie, dont la connaissance aurait pu influencer mon jugement, que le *Semen-Contra* de Barbarie devait être rattaché à l'*Artemisia herba alba* Asso (fl. Arrag, t. 117, fab. 8), dont on trouve de nombreux exemplaires dans l'herbier d'Algérie de M. Cosson. Parmi ces plantes, l'une d'entre elles présente encore un degré de ressemblance plus élevé avec le médicament en question. C'est une plante étiquetée primitivement « *Plantæ Marrocanæ ex herb. Schousboe. Artemisia herba alba* Asso, var. ad. Mogador » puis déterminée par M. Cosson, en 1869, et classée par lui avec les autres *A. herba alba* d'Algérie. Cette origine marocaine concorde bien, d'ailleurs, avec ce que l'on sait sur la provenance commerciale de la drogue.

Quant aux déterminations proposées par Batka et O. Berg, nous voyons qu'elles peuvent se concilier si l'on s'en rapporte à la synonymie donnée par MM. Webb et Berthelot, dans leur Flore des îles Canaries (3, 2, p. 299) et que voici en partie résumée.

1. *Artemisia arragoneusis*. — Lamk., Enc. V, 1, p. 269. — Willd., sp. pl., V, 3, p. 1817. — Pers. syn., vol. 2, p. 409. — Sprgl., Syst. vég., vol. 3, p. 490. — Bess., Seriph., n° 5. — DC., Prodr., vol. 6, p. 101. — Boiss. voy. Esp., p. 343, tab. 94. — Walpers, Répert., vol., p. 641.

2. *Artemisia herba alba* Asso Fl. arrag., p. 117, tab. 8, f. 1 (excl. Hall. syn.) non Clairv. nec. DC.

3. *Artemisia Valentina* Lam., Dict., vol. 4, p. 269. — Willd., pl. sp. vol. 3, p. 1816. — Pers. syn., vol. 2, p. 409. — Sprgl., Syst. vég., vol. 3, p. 490.

4. *Artemisia ramosa* Smith in Buch Canar p 148 et 165. — Sprgl., Syst. vég., vol. 3, p. 493. — DC., Prodr., vol. 6, p. 102 (cl. Webb sp. Smith vidit).

5. *Artemisia Sieberi* Bess. Suppl., p. 80. — DC. (ex Webb) Prodr., vol. 6, p. 101.

6. *Artemisia glomerata* (s. *glomerulata*) Sieb. Herb. — Sprgl., Syst. vég., vol. 3, p. 489, non Ledeb.

7. *Artemisia Contra*. Linné, Mat. Med., page 282? C., f. DC. l. c.

Le nom d'*Artemisia ramosa* a été créé par Ch. Smith pour une plante de cette espèce « In declivis prope *las Palmas* Canariæ, prope *Mogan* fruticulos speciosos formans » ex Buch Canar, page 165.

L'*Artemisia inculca* de Delile, Fl. Eg., p. 345, pl. 43, doit aussi se rapporter à l'*Art. herba alba* Asso d'après M. Boissier (Fl. orient., 1875).

L'*Artemisia herba alba* Asso répond à la description suivante :

Tiges frutescentes, plus ou moins tomenteuses, plus rarement glabres, très rameuses, dressées, terminées en une panicule oblongue. Feuilles très petites, souvent agglomérées, blanches, tomenteuses, puis glabrescentes; les inférieures pétiolées, à pétiole auriculé à la base, à limbe ovale dans

son pourtour, pennatisiqué, à segments trifides, à lobules contigus très courts, obovés obtus, un peu charnus; les feuilles supérieures sessiles moins divisées. Capitules petits, presque sessiles, dressés ou penchés, disposés en petites grappes formant par leur réunion une panicule pyramidale à rameaux étalés; bractées très courtes, ovales, obtuses, entières. Péricline obové à folioles très inégales, concaves, obtuses, les extérieures très petites herbacées, pubescentes, un peu charnues, ovales; les intérieures luisantes, linéaires, obloungues, atténuées à la base, largement scarienses au bord et peu au sommet. Fleurs au nombre de deux à quatre dans chaque capitule; corolle glabre, à tube court brusquement contracté et glanduleux à la base. Anthères prolongées au sommet en un appendice subulé. Akènes très petits, obovés, à disque épigyne très oblique; réceptacle petit et glabre.

L'aire géographique de cette plante, qui peut atteindre 10 à 20 centimètres et même beaucoup plus suivant les localités, comprend: les îles Canaries, l'Afrique boréale depuis le royaume du Maroc jusqu'à l'Égypte.

D'après Mérat (l. c.) les marchands teindraient le Semen-Contra de Barbarie en vert pour lui donner l'aspect du Semen-Contra d'Alep; la coloration serait obtenue à l'aide du Curcuma et du bleu en liqueur.

HISTOLOGIE.—Le Semen-Contra officinal est composé essentiellement de capitules, accompagnés, en proportion variable, de fragments et d'axes d'inflorescence. Les capitules sont constitués, comme nous l'avons déjà indiqué, par un nombre variable de bractées imbriquées, formant par leur réunion un involucre renfermant trois ou quatre fleurs, insérées à l'aiselle des écailles supérieures.

Chacune de ces écailles involucreales est formée d'une côte médiane opaque, verte, accompagnée latéralement de deux ailes translucides, sur lesquelles sont insérées des glandes

massées de chaque côté de la nervure. Par transparence, sur des préparations montées dans le baume du Canada, on voit que la nervure médiane est soutenue, dans les écailles externes, par des cellules scléreuses allongées, au-dessous desquelles on aperçoit des vaisseaux spirales, se terminant en haut par des articles très courts. Les parties latérales sont hyalines, formées de cellules très allongées longitudinalement, divergeant en éventail à partir de la côte médiane. La coupe de ces bractées varie suivant leur position, tout en présentant un ensemble de caractères communs. En effet, la nervure médiane nous montre, entre deux épidermes, un parenchyme chlorophyllien à cellules arrondies, au milieu duquel sont plongés les faisceaux libéro-ligneux ; pour former les ailes latérales, les deux épidermes s'accolent, et, même vers leur terminaison, on ne trouve plus qu'une rangée cellulaire. Dans les bractées périphériques, on trouve, au-dessous de l'épiderme externe, un arc formé de une à trois rangées de cellules scléreuses. Le faisceau plongé dans le parenchyme est formé d'un endoderme circulaire, reconnaissable à ses ponctuations, entourant un faisceau ordinaire collatéral à vaisseaux spiro-annelés en dedans et à liber mou en dehors, soutenu à son côté externe par un arc de péricycle sclérifié en contact direct avec l'endoderme ; à sa pointe interne on trouve appuyé sur l'endoderme et provenant de la division de ses cellules, un canal sécréteur dont la présence cependant n'est pas absolument constante. Dans les bractées plus intérieures, l'arc de soutien périphérique quitte, pour se rapprocher du centre, l'épiderme externe dont le séparent alors quelques cellules du parenchyme. Les bractées moyennes n'offrent plus l'arc scléreux du parenchyme ; l'arc sclérifié du péricycle externe au liber se réduit à deux ou trois cellules ; le canal sécréteur peut exister ou manquer. Enfin, dans les bractées les plus internes, la chlorophylle a presque

disparu, on ne trouve plus d'éléments sclérifiés et la différenciation du cordon de procambium, encore incomplète, ne permet pas encore de distinguer de vaisseaux du bois.

Les fleurs portent sur le tube de la corolle de nombreuses glandes, qui sont surtout abondantes dans le tiers inférieur, immédiatement au-dessus de l'ovaire. C'est cette région qui est certainement de beaucoup la plus riche parmi toutes les autres parties du végétal. La corolle est à deux assises cellulaires s'écartant aux nervures ; les anthères ont une seule rangée de cellules fibreuses et l'exothèque y disparaît souvent dans les parties saillantes. Le filet de l'anthère et le style ne présentent rien de particulier à signaler, sauf peut être le diamètre considérable des épidermes externes. Le pollen est à trois sillons.

Les axes d'inflorescence terminaux, que nous trouvons mêlés au *Semen-Contra*, nous offrent, au-dessous d'un épiderme à forte enticule portant des stomates, un cylindre cortical à cellules arrondies lâchement unies vers l'extérieur où elles sont bourrées de chlorophylle, plus serrées vers l'intérieur où elles se montrent incolores. Les axes d'ordre moins élevé présentent en face des faisceaux des cordons collenchymateux sans chlorophylle. Le cylindre cortical est limité en dedans par un endoderme très net, à grandes cellules subérifiées, portant sur leurs parties latérales les marques caractéristiques. Le péricycle, à plusieurs rangées de cellules complètement sclérifiées, forme une zone presque continue due à la soudure d'arcs de sclérenchyme occupant le dos de chaque faisceau. La sclérification se continue dans les rayons médullaires qu'elle envahit plus ou moins ainsi que la moelle. Quelquefois, dans les espaces correspondant aux rayons médullaires, on trouve sous l'endoderme deux ou trois cellules non sclérifiées. Les faisceaux sont formés de liber mou extérieur et de vaisseaux spiro-annelés disposés

en files radiales séparées par du parenchyme ligneux. Les canaux sécréteurs sont rares et très peu visibles. L'activité sécrétrice semble, dans cette espèce et les voisines, s'être reportée dans les glandes épidermiques déjà signalées et qui se retrouvent sur les axes d'inflorescence.

Enfin, dans les feuilles, nous trouvons une sorte de nervure médiane limitée par deux sillons occupés par des glandes ; on peut en outre trouver, plus en dehors, d'autres sillons glandulifères, variations en rapport avec la largeur de l'organe considéré. Au-dessous d'un épiderme à stomates et à parois cellulaires épaisses, surtout en dehors, on trouve une sorte de tissu en palissade formé de cellules allongées radialement, arrondies aux extrémités et dont la hauteur va diminuant dans les assises successives ; elles sont pleines de chlorophylle, surtout à la périphérie de l'organe. Au centre sont logés des faisceaux en nombre variable, dont un médian plus volumineux est relié aux autres par un tissu de cellules polyédriques sans chlorophylle. Le faisceau central pris comme type est formé d'un endoderme circulaire très net, présentant à sa pointe interne un canal sécréteur provenant de la division de ses cellules et dont la présence ne m'a pas paru constante. En dedans, la sclérification du péricycle nous donne deux arcs de soutien, un externe fort, un interne plus faible, englobant un liber à cellules de parenchyme tendant à se sclérifier et un bois à vaisseaux spiro-annelés séparés par du parenchyme. Les faisceaux latéraux de la feuille ont une structure analogue avec des réductions dues à leur moindre développement.

Les glandes que nous avons vues sur les écailles d'involute, les fleurs, les feuilles, les axes d'inflorescence, ont une structure toute spéciale. Regardées de côté sur une coupe longitudinale de l'organe, elles présentent un pied bicellulaire surmonté d'une poche cordiforme remplie des

principes actifs. Convenablement traitées par des réactifs appropriés, ces glandes nous montrent que, dans l'intérieur de la poche, chaque cellule du pied est surmontée d'une série cellulaire sécrétante à trois ou quatre articles. Ces cellules sécrétrices ont une paroi mince et un contenu granuleux; celles du pied, au contraire, ont une paroi épaisse quelquefois même brunâtre. Par contre, si la glande est vue sur une coupe transversale d'écaille d'involucre par exemple, on ne voit plus qu'une seule série cellulaire. L'aspect que présentent ces organes de face, nous explique cette double apparence. En effet, dans cette position, ces glandes se montrent sous forme de figures ovales, allongées, longitudinalement dans le sens de l'organe; ces grands ovales correspondent aux réservoirs sécréteurs; d'autres, plus étroits, inscrits les uns dans les autres et contenus dans les premiers se présentent divisés par une ligne correspondant au petit diamètre de l'ellipse. C'est la vue d'en haut des cellules sécrétrices et du pied. En somme, nous avons là une glande formée de séries cellulaires accolées dont l'assise de base sert de pied et dont les cellules supérieures sécrétantes déversent leurs produits dans une poche née du décollement de la cuticule sur leurs parois libres.

Ces glandes sont, une fois le capitule développé, en quantité d'autant plus grande qu'il est plus jeune; quand on prend des capitules très âgés, on voit que leur volume et leur nombre diminuent. Ceci nous explique pourquoi on récolte le Semen-Contra à un âge aussi peu avancé.

Ces glandes, bien que se présentant avec un grand caractère de généralité chez les *Artemisia*, ne se rencontrent chez aucune espèce en aussi grande abondance que dans le Semen-Contra d'Alep. Ceci nous rend compte de l'emploi presque exclusif de cette sorte en thérapeutique.

La tige de la plante-mère du Semen-Contra officinal pré-

sente, au-dessous d'un épiderme à parois cellulaires épaisses, une écorce légèrement collenchymateuse limitée en dedans par un endoderme des plus visibles, à grandes cellules subérifiées. Au-dessous, est un péricycle complètement épaissi, formé d'arcs fibreux placés en face des faisceaux, à fibres arrondies et à cavité très étroite; ils sont reliés entre eux par des cellules scléreuses. — En dedans est un liber à petits vaisseaux grillagés séparés par de grandes cellules de parenchyme qui sont le siège d'une sclérification centripète, partant du cercle sclérifié du péricycle et pouvant aller jusqu'à rejoindre le bois. On ne voit plus alors dans la tige qu'une masse centrale épaissie où le liber resté mou ne se montre plus que sous forme d'ilots très aplatis accolés contre le bois. Ce bois est lui-même formé de vaisseaux de deux ordres : les uns ont à leur pointe interne une demi-ellipse représentant le bois primaire avec vaisseaux disposés en files radiales séparées par très peu de parenchyme; en dehors, le bois secondaire fibreux possède peu de vaisseaux. Les autres faisceaux, alternes avec ceux-là, ont à leur partie interne des vaisseaux plus nombreux et à plus grand diamètre, séparés par un parenchyme épaissi plus abondant, en dehors desquels vient encore un bois fibreux plus riche en vaisseaux que celui des premiers faisceaux. Ces deux ordres de faisceaux, dont les premiers correspondent aux saillies de la tige, sont accolés et forment un bois circulaire compact sans trace de parenchyme mou. La moelle sclérifiée a des cellules allant croissant de la périphérie, où elles forment une sorte de gaine à la pointe interne des faisceaux, vers le centre, où leurs cavités s'accroissent et s'arrondissent ainsi que leurs parois, ce qui donne des méats triangulaires. Beaucoup de ces caractères sont communs à toutes les *Artemisia*, mais nulle part peut-être, dans ce genre, la sclérification n'est poussée aussi loin que dans la plante que nous considérons. Les canaux

sécréteurs endodermiques sont ici aussi plus rares et plus difficiles à voir qu'ailleurs, circonstance probablement en rapport avec une sorte de balancement organique qui se produit entre eux et les glandes, ainsi que nous l'avons déjà indiqué.

Le Semen-Contra de Barbarie se distingue par le développement beaucoup moindre de ses capitules dont les écailles très serrées en un bouton compact, ne recouvrent encore que des rudiments de fleurs. Ces bractées d'ailleurs ont une structure générale analogue à celles du Semen-Contra officinal, mais avec une réduction dans le système mécanique sclérenchymateux, due à l'état peu avancé du développement; à la pointe interne du faisceau libéro-ligneux on trouve un canal sécréteur. Leur coupe montre l'insertion de poils unicellulaires assez nombreux; les glandes, au contraire, ont beaucoup diminué, tant sous le rapport du nombre que sous celui de la grosseur. Ce dernier fait, joint au peu d'accroissement des fleurs, que nous avons vues totalement recouvertes de glandes dans la partie inférieure du tube de la corolle chez l'espèce officinale, rend compte de la valeur bien moindre du Semen-Contra de Barbarie et explique son rejet de la thérapeutique.

Les axes d'inflorescence de dernière ramification nous montrent au-dessous d'un épiderme pilifère, une écorce limitée en dedans par un endoderme à grandes cellules; le péricycle est sclérifié immédiatement au-dessous en forme d'arcs isolés coiffant les faisceaux libéro-ligneux et laissant entre eux des intervalles parenchymateux; par contre, la moelle est totalement sclérifiée. Les faisceaux ne présentent rien de particulier.

Enfin les feuilles ont une structure semblable à celle de l'espèce précédente avec une tendance plus forte à la sclérification; c'est ainsi que le faisceau médian de l'une d'entre

elles nous montre, au-dessous d'un endoderme circulaire et à la périphérie du groupe libéro-vasculaire un arc externe très volumineux de péricycle sclérifié se réunissant latéralement avec un arc interne homologue, de même nature morphologique. Le faisceau est donc totalement plongé dans une gaine de péricycle épaissi. Nous constatons dans le liber de cette feuille la même tendance à la sclérification des cellules du parenchyme, que nous avons observée comme phénomène général chez les *Artemisia*. Toutes ces études faites uniquement sur le sec présentent une difficulté particulière que nous croyons devoir signaler en terminant.

FALSIFICATIONS.—Guibourt(Journ.gén.de méd.,XCLX,121) dit y avoir observé des fragments de Coralline. M. Batka y a signalé des fruits d'un *Pimpinella* et d'un *Anethum*, que nous avons retrouvés dans la collection de Guibourt à qui Batka les avait envoyés. En Europe, on y ajoutait parfois jadis des semences de Tanaïsie, de Santoline, etc. et ce mélange se nommait alors volontiers *barbotine*.

D'après Guibourt, on se serait servi, en Provence, sous le nom de Sanguénié ou de Sanguenita, des fleurs de l'*Artemisia gallica*, et on aurait vendu à Paris, à une certaine époque, en guise de Semen-Contra, les fleurs de quelques Armoises indigènes, et surtout celles de l'Aurone des champs (*Artemisia campestris* L.), ou de la grande Absinthe (*Art. absinthium*). En effet, il existe encore, dans le droguier de l'École de Pharmacie, une substance de cette nature. Elle est beaucoup plus fine et plus légère que le Semen-Contra, composée seulement de fleurons isolés femelles ou hermaphrodites, à odeur faible, à saveur extrêmement amère, ce qui, joint à la présence d'écaillés d'involucre tomenteuses, doit la faire regarder comme provenant de l'*Artemisia absinthium*.

Ces diverses falsifications ne se montrent plus guère aujourd'hui dans le commerce.

ANALYSE CHIMIQUE. — Lemiery avait reconnu la présence d'une huile et d'un sel dans le Semen-Contra (Dict. dr. s. l. c.). Bouillon-Lagrange isola cette huile essentielle (Journ. de pharm., t. VII, p. 542), qu'il considérait comme représentant le principe actif du Semen-Contra; Soubeiran indique pour le rendement (Traité de pharm., 1857, t. I, p. 664), environ 80/0.

Wackenroder en a donné une analyse détaillée, qui est relatée dans le Darstellung und Beschreib. off. Gew. de Berg et Schmidt.

Puis vient en 1830 la découverte de la Santonine par Kahler, pharmacien à Dusseldorf, qui la retira de l'extrait éthéré du Semen-Contra, et qui publia sur elle une note dans l'Archiv. der Pharm. de Brandes (XXXIV, 318). Aussitôt après, Auguste Alms, étudiant à Penzlin, dans le duché de Mecklembourg, sans avoir eu connaissance de la découverte de Kahler, obtint la même substance et lui donna le nom qu'elle porte aujourd'hui. Il montra qu'elle constituait le principe anthelmintique du Semen-Contra et il la lança dans la pratique médicale.

Des lors, médecins et chimistes abandonnèrent quelque peu l'étude du Semen-Contra pour concentrer toute leur attention sur la Santonine. D'après Drivon (l. c.) le Semen-Contra ordinaire fournirait à l'analyse les principes suivants (dans tout ce que nous avons à dire maintenant, il ne sera question, sauf indication spéciale, que de la sorte d'Alep ou du Levant, la seule officinale).

Eau	92,80
Huile essentielle	12,20
Matière gommeuse	44,60
— extractive amère	231,00
— résineuse.	130,00
Matières grasses, cire, chlorophylle.	29,00

Santonine	14,00
Fibre végétale	390,00
Acide malique à l'état de malate sol.	0,80
Matières inorganiques.	52,50
Acide acétique et pertes	3,70
Total.	1000,00

USAGES MÉDICAUX. — Le Semen-Contra est une drogue d'une amertume désagréable, accompagnée d'une saveur chaude aromatique toute spéciale, répugnante pour beaucoup de personnes.

A faible dose, c'est un stimulant au même titre que les autres *Artemisia* odorantes; pris à dose élevée, il agit comme médicament nauséeux et cathartique.

On n'emploie ni l'infusion, ni surtout la décoction, à cause du dégoût qu'elles provoquent; on le donne dans du pain azyme, des confitures, de la soupe, à la dose de 1 à 6 grammes par jour. On l'administre encore sous forme de sirop, de biscuits vermifuges, de bols et en potion. Pour les enfants, on en fait des dragées, en enrobant les capitules dans du sucre; on l'incorpore au pain d'épices.

On le prescrit contre les lombrics, vers si fréquents chez les enfants, dans les campagnes et dans certaines localités où ils s'accompagnent quelquefois d'une sorte de fièvre dite vermineuse. Ce médicament, qui est actif, a le double avantage de chasser les vers et de remédier à la faiblesse intestinale, à la surabondance muqueuse qui a provoqué leur développement. On l'associe à des aromates ou à des purgatifs pour augmenter sa force anthelmintique.

On le donne en lavement (4 à 10 gr. de poudre pour 250 à 500 gr. d'eau) contre les oxyures vermiculaires.

Le Semen-Contra a aussi été présenté comme stomachique, résolutif des engagements viscéraux. antispasmodique,

antidyspeptique, mais il est inusité aujourd'hui à ce point de vue.

HUILE ESSENTIELLE DE SEMEN-CONTRA. — Elle est contenue dans le Semen-Contra dans la proportion de environ 1 0/0. C'est un liquide incolore à l'état de pureté, mais ordinairement l'essence commerciale est d'un jaune pâle ou d'un jaune brun, s'épaississant et se fonçant à l'air, bouillant de 170° à 220°. Son odeur et sa saveur sont caractéristiques et rappellent celles du médicament.

Sa distillation en présence de l'eau s'effectue avec une grande facilité; sa densité = 0,921 à + 15°.

Elle est insoluble dans l'eau, soluble assez facilement dans l'alcool et en toutes proportions dans l'éther, le sulfure de carbone et les huiles essentielles. Wœlckel lui a donné la $C^{24} H^{20} O^2$ (Ann. des Chem. u. Pharm., t. XXXVIII, p. 110 et suiv.). L'acide phosphorique anhydre donne avec cette essence un hydrocarbure le Cynène $C^{24} H^{18}$.

D'après les recherches de Kraut et Wahlforss (Ann. d. Chem. u. Pharm., t. CXXVIII, p. 293, déc. 1863) l'essence de Semen-Contra serait constituée par deux principes : un hydrocarbure $C^{20} H^{16}$ et surtout le camphre de Cinæbène d'Hirzel $C^{20} H^{18} O^2$ qui, distillé sur l'acide phosphorique anhydrique, se dédouble en $C^{20} H^{16} + H^2 O^2$. C'est pourquoi, la distillation directe de l'essence desséchée donne un produit laiteux, phénomène dû à la formation d'une petite quantité d'eau, résultant de la décomposition partielle du principe oxygéné.

L'essence de Semen-Contra débarrassée, par une ébullition prolongée avec la potasse alcoolique, de ses principes résineux, possède un pouvoir rotatoire de 2°,1 pour une longueur de 100 millimètres.

Traitée par l'iodure ioduré de potassium, elle se prend en une bouillie cristalline d'aiguilles vertes et brillantes altéra-

bles à l'air et renfermant $C^{30} H^{18} O^3 2HO + I$. Le potassium colore cette huile volatile en brun. Si on la traite par un courant d'acide chlorhydrique sec, elle l'absorbe en donnant de longues aiguilles cristallines incolores. L'acide azotique l'attaque et son action prolongée donne, comme produit ultime, de l'acide oxalique. L'acide chromique sec l'enflamme; le permanganate de potasse l'attaque vivement.

Considérée tout d'abord comme le principe actif du Semen-Contra, elle fut employée en médecine comme anthelmintique, jusqu'au jour où Kahler et Alms découvrirent la Santonine. On l'administrait soit à l'intérieur, soit en frictions sur la région hypogastrique. D'après les expériences d'Edm. Rose, elle ne serait guère vermifuge; elle serait absorbée par les voies digestives supérieures et n'atteindrait par conséquent par les vers logés dans la partie inférieure de l'intestin (Bull. de thérap., 30 mai 1861).

J'ai entrepris, dans le laboratoire de M. le professeur Paul Bert, à la Sorbonne, une étude expérimentale de cette essence et de la Santonine.

Voici le résumé de mes recherches sur l'action physiologique de l'essence de Semen-Contra.

Je l'ai administrée à des chiens, et cela de différentes manières :

1° Par injection directe dans le système circulatoire. Voici le mode opératoire que j'ai adopté : on fait tomber un nombre, soigneusement noté, de gouttes d'essence sur un morceau de sucre de 2 à 3 grammes placé au fond d'un mortier. On broie ensuite rapidement et on ajoute par petites quantités, en remuant toujours, environ 10 grammes d'eau distillée. Telle est l'émulsion que l'on doit injecter dans les veines. Nous avons eu recours à cette méthode, qui nous donne une bonne division de l'huile volatile, dans le but d'éviter les accidents par embolie cérébrale ou pulmonaire. L'injection

doit être poussée avec une certaine lenteur. On dénude la veine sur une longueur de 2 centimètres, on l'ouvre d'un coup de ciseau et on introduit la canule, sur laquelle on pose une ligature. Nous avons choisi pour point d'injection la saphène externe, au-dessus du pied. — L'effet est presque instantané.

2° En injection hypodermique : l'essence était émulsionnée avec un peu d'eau afin d'éviter les abcès. Les symptômes d'empoisonnement apparaissent au bout de dix minutes environ.

3° Par la voie pulmonaire : l'essence imbibait une éponge placée sur le trajet de l'air inspiré, dans une muselière *ad hoc*. — 20 à 25 minutes suffisent.

4° Enfin, par la voie stomacale : l'essence émulsionnée par simple agitation avec une vingtaine de grammes d'eau est ensuite introduite dans l'estomac à l'aide de la sonde œsophagienne.

Dans tous les cas, j'ai constaté des phénomènes analogues, dont l'intensité seule variait avec les doses administrées. Voici quelques observations graduées qui feront connaître le processus de l'empoisonnement.

Exp. I. — Chien de 9 kilogr.

4 h. 3. — On commence à injecter 25 gouttes d'essence émulsionnée avec 3 grammes de sucre et 15 grammes d'eau.

4 h. 10. — Au moment où l'on détache le chien, il est pris de convulsions musculaires toniques de 20 secondes de durée. Couché sur le dos, ses membres antérieurs et postérieurs s'écartent d'abord, puis se rapprochent ensuite. Viennent alors quelques mouvements désordonnés, puis des hurlements ; on observe enfin quelques soubresauts, après quoi l'état normal revient presque immédiatement ; sauf un peu de somnolence l'animal est complètement rétabli.

Exp. II. — Même chien.

Le lendemain, j'augmente la dose. J'injecte 50 gouttes

d'essence, émulsionnées avec 3 grammes de sucre et 15 gr. d'eau. Cette opération est à peine achevée que l'animal est pris de convulsions toniques suivies de cloniques, dont la force va croissant et qui s'accompagnent bientôt de hurlements. La respiration est rauque, les lèvres relevées, un peu de bave écumeuse mouille la gueule; les pattes battent l'air d'un mouvement rapide. Peu à peu tous ces symptômes s'amoindrissent, les mouvements désordonnés cessent et le chien se dresse sur ses pattes antérieures, en regardant devant lui avec un air terrifié, qui prouve qu'il est sous l'empire d'une hallucination. Enfin, nous revenons à l'état normal, quoique cependant l'animal paraisse obsédé par une odeur désagréable

Exp. III. — Chien de 7 kilogr. 300.

Injection dans l'estomac, avec la sonde œsophagienne, de 2 grammes d'huile volatile, agitée avec 30 grammes d'eau à 3 h. 8.

Presque immédiatement, l'animal se met à saliver; cette sécrétion tombe en gouttes claires des poils de son museau. Il passe la patte sur son nez, comme pour se débarrasser d'une mauvaise odeur; il se promène, mais il semble agité et ne peut tenir en place.

3 h. 20. — Il mâchonne par saccades en inclinant la tête; de petits mouvements convulsifs ont lieu dans le tronc et les membres; ils arrêtent subitement, pendant une seconde, l'animal au milieu de sa marche.

L'effet est identique à celui que produirait une décharge électrique. Enfin, la marche devient titubante, le chien est pris de vertiges, ses pattes antérieures s'entrecroisent et il tombe lourdement sur le côté en faisant une brusque expiration étouffée.

3 h. 30. — Une attaque épileptiforme se déclare; elle consiste d'abord en un stade de convulsions toniques: les mâchoires sont fortement serrées, l'œil ouvert, la pupille dila-

tée ; le corps rigide se courbe d'abord en opisthotonos, puis un mouvement inverse le ramène en emprosthotonos. Cette partie de l'attaque ne dure guère plus de 20 secondes. Alors la scène change, les convulsions cloniques apparaissent. Des mouvements brusques désordonnés secouent l'animal, puis les pattes s'agitent comme pour la marche, le mouvement devient de plus en plus rapide, et le chien toujours couché sur le dos se livre dans le vide à un galop effréné. Pendant ce temps les mâchoires claquent, une bave spumeuse sort de la gueule. Peu à peu les mouvements se ralentissent, puis cessent ; l'animal se remet sur ses pattes et regarde d'un œil effaré autour de lui, comme une personne qui sort d'un violent cauchemar. Cette partie de l'accès a duré 1 minute un quart.

A peine a-t-il eu le temps de reprendre haleine qu'il se trouve en proie à une violente hallucination ; il crie, s'élance, cherche à mordre. Le calme revient ; de sourds grognements remplacent les cris aigus, le regard se rassérène et la tranquillité revient, bien qu'accompagnée d'un peu de stupeur.

3 h. 37. — L'animal redevient inquiet, agité ; il ne peut tenir en place. On observe des secousses tétaniques, du vertige, du trismus. Cependant il commence à répondre à l'appel.

3 h. 45. — Agitation, claquement de dents intermittent, mordillement. Il va se cacher la tête dans les endroits sombres.

Puis tous ces symptômes disparaissent pour faire place à l'état normal.

Exp. IV. — Chien d'un an et demi. Poids, 8 kil. 600 gr. Température rectale, 38°,5.

2 h. 23. — Introduction dans l'estomac, par la sonde œsophagienne, de 5 grammes d'essence agitée avec 25 grammes d'eau. Enorme salivation, éructations, nausées. L'animal

secoue son nez avec expirations brusques pour chasser l'odeur désagréable de l'essence ; mâchonnement.

2 h. 29. — Agitation, inquiétude ; il marche, s'assied pour se relever immédiatement et erre en tous sens. La salivation se montre à intervalles. Tremblement des pattes antérieures, frayer au moindre bruit.

2 h. 40. — Claquement intermittent des mâchoires. Des secousses tétaniques commencent à troubler la marche de l'animal. Par moments il est arrêté une seconde par une contraction des pattes antérieures, avec relèvement de la partie correspondante du tronc. En outre, à de brefs intervalles, on observe des convulsions saccadées envahissant tout le corps, mais affectant plus spécialement le cou et le dos et revêtant la forme de soubresauts rapides, comme dans le cas de décharges électriques sur le dos.

2 h. 45. — Le chien commence à présenter le facies de l'effroi ; les yeux sont fixes et hagards, le cou est dressé, les pattes antérieures sont tendues, les postérieures fléchies, ce qui donne une position demi-assise. Alors de violentes secousses tétaniques avec projection en arrière de tout le corps se produisent à quelques secondes d'intervalle.

2 h. 48. — Les pattes antérieures s'entrecroisent, on entend une expiration étouffée et la chute sur le côté se produit. Convulsion tonique de un quart de minute de durée avec opisthotonos, puis emprostotonos, contraction des mâchoires. Les yeux restent ouverts ; on constate la dilatation de la pupille et à l'ophtalmoscope la congestion de tous les vaisseaux du fond de l'œil. Les battements du cœur sont faibles, sourds, précipités. Deux ou trois secondes d'immobilité séparent cette période de la seconde qui consiste en convulsions cloniques. Le corps et les pattes s'agitent, la rapidité des mouvements de marche augmente graduellement, pour arriver à cet aspect de galop déjà signalé. Cepen-

dant on note un ralentissement des battements du cœur. En même temps les mâchoires s'entrechoquent, une écume abondante s'accumule sur la lèvre inférieure, l'urine coule par saccades, et, vers la fin de l'accès la respiration de plus en plus bruyante devient rauque et stertoreuse. Cette seconde période dure trois quarts de minute ; les mouvements cessent et une immobilité de quelques instants leur succède, puis, peu à peu, l'animal se remet sur ses pattes, mais avec l'air effrayé, les yeux dilatés et injectés.

2 h. 55. — Deuxième attaque d'une durée moindre. Les secousses convulsives avec recul, symptômes précurseurs de l'attaque, sont moins accusés. L'écume de la gueule augmente. Cet accès laisse l'animal haletant et la langue pendante, comme à la suite d'une longue course. La température s'élève.

3 h. — 3^e attaque. Le calme ne revient plus ; la respiration reste rauque et le chien se relève en proie à une terreur indicible, causée sans doute par quelque vision effrayante ; il est sous l'empire d'une hallucination. Le spectacle qu'il présente est curieux à observer et même, je dois l'avouer, assez peu rassurant. L'animal, les yeux hagards, proéminents et injectés, la lèvre retroussée, la gueule pleuve d'une bave sanglante, pousse des hurlements furieux, bondit en tous sens, mordant l'ennemi invisible, se heurtant aux objets, roulant à terre et se relevant pour s'élancer de nouveau. Puis, la respiration sifflante, le corps fumant, il retombe vaincu, rigide, tétanisé par une nouvelle attaque.

3 h. 7. — Ce 4^e accès est suivi d'hallucinations non moins violentes que les précédentes ; il laisse l'animal encore plus fatigué.

3 h. 13. — 5^e attaque encore précédée des mouvements de recul convulsifs. La chute a lieu la gueule ouverte, elle se ferme par saccades.

3 h. 15. — 6^e attaque.

3 h. 18. — 7^e attaque. Les convulsions cloniques sont moins violentes (par fatigue probablement); elles sont accompagnées de trismus.

3 h. 20. — 8^e attaque. La chute est précédée par un bruit respiratoire qui, à part l'intensité, présente une grande analogie avec le happement d'une carpe. La période tonique commence avec la gueule ouverte, puis celle-ci se ferme par saccades après deux ou trois claquements des mâchoires. L'animal n'a plus le temps même de se relever entre chaque accès, l'intervalle qui les sépare est trop court; il reste couché sur le côté, haletant, le corps fumant, jusqu'à la reprise de l'accès suivant.

3 h. 20 à 3 h. 28. — 3 attaques.

3 h. 28. — 12^e attaque; une courte hallucination avec cris et lutte lui fait suite.

3 h. 28 à 3 h. 36. — 5 attaques.

3 h. 36. — 18^e attaque. Le processus de l'accès a un peu changé; une expiration éruptante, quelques claquements de dents précèdent la raideur tétanique, suivie elle-même d'une respiration stertoreuse avec secousses tétaniques des mâchoires, constituent tout l'accès. Le stade clonique a donc presque complètement disparu. L'organisme épuisé ne réagit plus.

3 h. 36 à 3 h. 55. — Nous comptons dans cet intervalle 28 attaques; elles se suivent donc sans interruption. Chacune d'elles consiste en 25 secondes de roideur tétanique et 20 secondes de respiration stertoreuse. Les claquements des mâchoires augmentent d'intensité, la bave devient de plus en plus abondante. Les convulsions toniques s'accompagnent d'un écartement entre les deux paires de membres. Elles sont précédées et suivies de petites secousses tétaniques. A la 35^e attaque la température rectale est de 41°.

3 h. 56. — 47^e attaque. La mort a lieu pendant la période tonique. Le corps, d'abord en opisthotonos, puis en emprostotonos, revient à la situation normale et une ou deux expirations terminent la scène.

Immédiatement après le dernier soupir, on constate une rigidité cadavérique absolue.

Autopsie. — Les vaisseaux de l'encéphale sont gorgés de sang; la substance blanche est piquetée par places de points rougeâtres, la substance grise est rosée.

L'estomac est rouge foncé dans la portion pylorique de la grande courbure; l'œsophage est très injecté, ainsi que la première portion de l'intestin grêle.

Le cœur renferme des caillots mous et noirâtres dans les oreillettes, plus denses dans les ventricules où quelques-uns se montrent blanchâtres et fibrineux sur certains points.

Les poumons normaux à la partie antérieure, sauf quelques petits noyaux d'emphysème, sont lie de vin en arrière. On remarque à leur surface des taches espacées de la grosseur d'une tête d'épingle à une lentille, rouges sur les parties blanches, violet foncé sur les parties colorées.

Les reins sont un peu injectés; la vessie fortement rétractée ne contient pas trace d'urine.

En résumé, à petites doses, l'essence de Semen-Contra produit du tremblement, de l'hébétude, de l'excitabilité, de la terreur et des vertiges; à doses élevées, on observe des attaques épileptiformes accompagnées d'hallucinations. Les attaques commencent par une période de convulsions toniques, suivies de convulsions cloniques, puis de mouvements désordonnés, auxquels fait suite un accès de délire; enfin le sujet fatigué revient à l'état normal. Tel est, dans ses grandes lignes, le cycle symptomatique de l'empoisonnement par l'essence de Semen-Contra.

Les faits que nous venons de décrire, offrent une analogie frappante avec ceux qui ont été observés par le savant méde-

cin de Sainte-Anne, M. le D^r V. Magnan, dans son Étude magistrale sur l'essence d'absinthe (v. Magnane, Rech. s. les Centres nerveux).

Je saisis cette occasion pour lui adresser mes remerciements au sujet des renseignements qu'il m'a gracieusement communiqués.

Dans le cas d'empoisonnement par l'essence de Semen-Contra, l'alcool, le chloral et l'éther seraient, je crois, les meilleurs antidotes. D'ailleurs, son pouvoir éminemment toxique, rend son emploi en médecine très peu fréquent, et, nous croyons qu'il est prudent d'agir ainsi.

Les doses thérapeutiques seraient, d'après Bouillon-Lagrange (Journ. de Pharm., VII, 1821, p. 542), de 4 à 8 gouttes pour un enfant ; on pourrait aussi, d'après cet auteur, faire des frictions sur l'estomac avec quelques gouttes de cette substance, et recouvrir ensuite de taffetas vernissé.

SANTONINE. — *Préparation.* — Nous avons déjà retracé précédemment l'histoire de sa découverte. Le procédé le plus employé actuellement pour sa préparation est celui de M. Calloud (Journ. de Pharm., t. XV, p. 106).

Faites bouillir un mélange de 10 kil. de Semen-Contra et de 600 gr. de chaux dans 30 litres d'eau. On soumet à la presse deux ou trois fois. Les liquides réunis sont réduits à 10 litres, auxquels on ajoute de l'acide chlorhydrique en excès. Il vient à la surface une substance noire poisseuse, que l'on sépare, et on abandonne la liqueur au repos pendant quatre ou cinq jours ; il se produit un dépôt impur qu'on lave à l'eau froide. On reprend ce dépôt par l'alcool bouillant, auquel on ajoute un peu de charbon animal. La solution, filtrée à chaud, abandonne par le refroidissement la santonine en gros prismes incolores.

Propriétés. — Cette substance se présente en prismes rectangulaires, ou sous d'autres formes, suivant les véhicules

qui l'ont laissée déposer, mais se rattachant toutes au quatrième système cristallin. Elle est inodore.

Sa saveur, d'abord nulle, devient très amère à la longue ce retard est dû à son peu de solubilité. Elle fond à $+63^{\circ}$ et se montre légèrement volatile; elle brûle avec une flamme fuligineuse. La lumière la colore en jaune, en lui faisant subir des modifications sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir.

Elle se dissout dans l'eau bouillante, dans la proportion de 1 partie pour 240 parties d'eau; 100 parties d'alcool à 80° en dissolvent 3,7 parties; à 17° l'éther en dissout environ 3 0/0 de son poids. Le chloroforme, l'acide acétique, les huiles grasses et volatiles, la benzine, le sulfure de carbone, les acides azotique et sulfurique, constituent également des véhicules dans lesquels la santonine est soluble plus ou moins facilement.

Par l'action des rayons solaires, la santonine prend une coloration jaune, en même temps que ses propriétés chimiques se trouvent modifiées. Cette altération est due aux rayons bleus du spectre et se produit aussi bien dans le vide que sous les liquides. Les solutions colorées de ce corps dans l'alcool ou le chloroforme donnent une substance semblable à la primitive, mais non complètement identique.

Fausto Sestini (Bull. Soc. Chim., t. II, p. 21, et 1865, t. III, p. 271) a retiré de la santonine, ainsi jaunie par l'action de la lumière, une substance particulière, la photosantonine ($C^{46}H^{34}O^{12}$) qui serait un produit de transformation et la cause de la coloration. D'autres auteurs n'ont vu là qu'un phénomène mécanique, une modification dans l'état des cristaux.

Réactions et dérivés. — Chauffée fortement, la santonine perd de l'eau et se transforme en un produit d'apparence résineuse.

L'action du chlore donne trois produits de substitution cristallisés : la monochlorosantonine ($C^{30}H^{17}ClO^6$), la dichlorosantonine ($C^{30}H^{16}Cl^2O^6$), la trichlorosantonine ($C^{30}H^{15}Cl^3O^6$) (F. Sestini, l. c.).

M. Kossmann, dans son premier mémoire sur les glucosides (Journ. de Ph. et Chim., 1860) avait avancé que, sous l'influence de l'acide sulfurique étendu, la santonine se dédoublait en glucose et santonirésine cristallisable en écailles résineuses jaunâtres; mais, d'après M. Schmidt (Zeitschr. Chem., t. III, p. 349), il n'en est rien. La santonine s'altère, en effet, dans ces conditions, surtout si l'action est longtemps prolongée et l'acide concentré; elle prend un aspect résinoïde; mais les eaux-mères ne renferment pas de glucose et le produit résineux obtenu bouilli, dans l'eau et repris par l'alcool, donne de nouveau de la santonine cristallisée. L'action de l'acide sulfurique sur la santonine se bornerait donc, d'après ce dernier auteur, à une simple déshydratation.

L'acide sulfurique donne avec la santonine une coloration rouge; l'acide azotique la transforme en acide succinique.

La santonine est restée en dehors de toute classification méthodique jusqu'à l'apparition du Traité de Chimie de M. Berthelot, qui la rattache aux phénols. M. L. de Saint-Martin, pendant le cours de recherches entreprises dans le but de fixer la fonction chimique de ce corps, obtint, par voie de réduction, une substance nouvelle, $C^{30}H^{18}O^2$, qu'il désigna sous le nom de Santenol. Ce dérivé se produit en chauffant dans un long tube en verre vert, parcouru par un courant d'hydrogène, un mélange d'une partie de santonine et quatre parties de zinc en poudre; il se condense, dans les parties froides du tube, un liquide épais, jaunâtre, se remplissant bientôt de cristaux et montrant, par ses propriétés, son analogie frappante avec les phénols. Ce produit brut redis-

tillé se sépare en deux portions isomériques : le santanol cristallisé et le santanol liquide. Le premier a l'aspect de la stéarine, le second est une substance très altérable se colorant en brun à l'air; tous les deux sont insolubles dans l'eau et très solubles dans l'éther et l'alcool (Journ. de Ph^{ie}).

La Santonine est l'anhydride santonique; elle répond à la formule $C^{30}H^{18}O^8$. Par addition des éléments de l'eau (Canizaro et Valente, Gazett. chim. ital., t. VIII. p. 309) elle donne outre l'acide photosantonique bibasique, quatre acides monobasiques isomères $C^{30}H^{20}O^8$, les acides santonique, santinique, métrasantonique et parasantonique.

L'acide santinique découvert par M. Hesse est le premier produit de l'action des bases sur la Santonine; en traitant cette substance par l'hydrate de soude, il se forme du santinate de soude (sel employé en pharmacie) qui, traité en liqueur aqueuse par l'acide chlorhydrique, donne un dépôt laiteux d'acide santinique, qu'on recueille au moyen de l'éther. Ce corps se distingue des autres isomères en ce qu'il peut se transformer de nouveau en santonine. — L'acide santinique découvert par M. Hrosleff résulte de l'action prolongée des bases énergiques sur les santinates. Ce corps se présente en cristaux orthorhombiques, fondant à 161° — 163° très solubles dans l'eau bouillante, l'alcool, l'éther et le chloroforme. Il donne deux sels avec la soude ou la baryte, et il paraît être, d'après MM. Berthelot et Jungfleisch, monoatomique et dialcoolique. L'acide iodhydrique le transforme en un iodure et un hydrocarbure $C^{30}H^{20}$, présentant la même composition que celui qu'on prépare avec le camphre de patchouly. L'acide iodhydrique et le phosphore donnent deux métrasantonines, isomères de la Santonine. Chauffé à 120° , l'acide santinique se transformerait en santonine en perdant une molécule d'eau. Combiné à la soude il se transforme, par l'action de l'hydrogène naissant, en acide hydro-

santonique, qui, bouilli avec l'acide acétique donne l'hydrosantonide. Enfin, l'acide santonique traité par l'acide acétique à 180°, fournit deux autres isomères de la Santonine : le santonide et le parasantonide.

L'acide métrasantonique se produit en chauffant à 290° l'acide santonique.

L'acide parasantonique a été obtenu en traitant un isomère de la santonine, le parasantonide, par une solution bouillante de soude caustique; on précipite ensuite par l'acide chlorhydrique et on reprend par l'éther, qui laisse le corps sous forme de beaux cristaux blancs.

Enfin, on a encore signalé parmi les dérivés de la Santonine (Cannizzaro et Cernelutti, Gaz. ch. ital. 1880) l'acide santoneux. Ce corps s'obtient en chauffant la Santonine avec l'acide iodhydrique et le phosphore : elle fixe 2 H dans ces conditions. L'acide santoneux, à son tour, chauffé au bain-marie de plomb fondu, donne un anhydride qui, par la potasse, fournit un isomère de l'acide santonique, l'acide isosantonique.

La Santonine, comme nous l'avons vu, se combine aux bases pour former des sels. Les santonates sont presque tous solubles dans l'eau et l'alcool; leurs dissolutions ne supportent pas l'ébullition. Les santonates alcalins précipitent la plupart des dissolutions métalliques concentrées, ce qui permet de préparer, par double décomposition, les santonates métalliques.

On connaît les santonates de potasse, d'ammoniaque, de baryte, de chaux, de magnésie, d'alumine, de zinc, de protoxyde et de peroxyde de fer, de cuivre, de plomb, de mercure, etc., mais nous ne nous occuperons que de trois de ces sels, les seuls qui aient une utilité médicale.

Les santonates de quinine et de cinchonine se préparent

d'après M. Pavési (Répert. de Bouchardat 1857), de la façon suivante : on mélange.

Santonine	50 gr.
Cinchonine ou quinine.	50 gr.
Charbon animal	10 gr.
Alcool	1,000 gr.

On chauffe dans un petit alambic et on recueille 800 gr. ; à ce moment on arrête la distillation, on filtre le résidu que l'on met dans un endroit frais. Au bout de vingt-quatre heures on a le sel à l'état cristallisé.

Le Santonate de soude s'obtient, d'après M. Lepage, de Gisors (Journ. de pharm. et chimie, XXIV, 311 et XXV, 600), par le procédé suivant :

℥ Santonine pulv.	100 gr.
Alcool à 90°.	2,500 »
Eau distillée	1,500 »
Chaux vive	80 »
Carbonate de soude	90 »

On fait dissoudre dans un matras, au bain-marie, la santonine dans le liquide hydroalcoolique ; on ajoute la chaux préalablement éteinte, puis parfaitement délayée dans une très petite quantité d'eau. A ce moment le mélange prend une couleur rose magnifique ; on le maintient au bain-marie en agitant très souvent. Au bout de 10 à 15 minutes, le contenu du matras, qui est redevenu incolore, prend l'apparence d'une bouillie claire, phénomène qui est dû à la formation du Santonate de chaux peu soluble dans le liquide hydroalcoolique. Quand on croit la combinaison de la Santonine complète, on y verse le carbonate de soude dissous dans le double de son poids d'eau. On agite vivement pour faciliter la réaction, puis on laisse déposer et on filtre. On soumet le liquide à la distillation, pour en retirer toute la partie alcoolique ; on concentre le résidu dans une capsule placée sur de

l'eau chaude, jusqu'à ce qu'il soit réduit en consistance de sirop, soit au poids de 200 à 220 grammes. Au bout de 12 heures, lorsqu'il est entièrement solidifié, on le pulvérise, on le délaye dans 800 grammes d'alcool à 90°; on agite et on décante le liquide clair. On lave le résidu avec du nouvel alcool et on réunit les liqueurs qu'on filtre et distille aux 3/5. On termine l'opération en concentrant au bain-marie jusqu'à réduction à 400 grammes: on abandonne au repos et, au bout de vingt-quatre à trente-six heures, on y trouve une masse cristallisée formée de petites aiguilles prismatiques, qui, après avoir été suffisamment essorées, pèsent de 150 à 160 grammes; l'eau mère, convenablement concentrée, fournit encore 20 à 25 grammes de sel.

Le santionate de soude, ainsi obtenu, est blanc et contient 51 0/0 d'acide santonique. Sa solution est amère; elle bleuit le papier de tournesol; les acides en excès régénèrent la santonine. On confectionne avec ce sel un sirop vermifuge, d'une saveur peu prononcée, qui a son utilité dans la médecine des enfants. 1 gramme de santionate correspond à 0,50 centigrammes de santonine.

Recherche. — Pour la recherche de la santonine, on pourra avoir recours à la méthode indiquée par M. David Lindo (Pharm. Zeitschr. für Russland, 1876, p. 750). On mélange une solution étendue de perchlorure de fer avec son volume d'acide sulfurique concentré; on place la santonine dans une capsule d'un ponce de profondeur et à fond plat; on fait tomber peu à peu le liquide sur elle, en faisant intervenir la chaleur avec précaution; une coloration rouge intense se développera et passera graduellement au pourpre et au violet.

La recherche de la santonine dans les urines présente un grand intérêt pour le médecin; sous l'influence de ce médicament, cette sécrétion devient jaune verdâtre, rougeâtre, la teinte variant avec la quantité de santonine absorbée. Cette

coloration est détruite par les acides, même l'acide carbonique, mais elle reparait par l'addition des alcalis, ammoniacque, soude, potasse, chaux ou baryte. D'après M. Smith (Pharm. Journ. and Transact., 31 décembre 1870), la potasse donnerait une coloration rouge plus rapide et plus nette que les autres alcalis. L'auteur précité a observé que le sérum offrait une couleur jaune plus prononcée, mais il n'a jamais pu arriver à déceler la présence de la santonine dans la salive.

Dosage. — Le dosage de la santonine dans le Semen-Contra est pratiqué ainsi par le professeur Dragendorff (Arch. f. Pharm., vol. 12, p. 300).

15 à 20 grammes sont traités par 15 à 20 centimètres cubes d'une lessive de soude à 10 0/0, et 200 centimètres cubes d'eau, dans un cristalliseur pendant deux heures. On exprime, on lave le résidu à l'eau distillée, on réunit les liqueurs, on les filtre et on les concentre à 30 ou 40 centimètres cubes. Le résidu refroidi est neutralisé par l'acide chlorhydrique, filtré de nouveau, et le filtre lavé avec 15 à 20 centimètres cubes d'eau. Le précipité peut prendre tout son développement avec une solution à 8 0/0 de soude; des cristaux de santonine se montrent sur le filtre, on les réunit à la masse principale. Le liquide provenant de la filtration reçoit une nouvelle quantité d'acide chlorhydrique et est agité trois fois de suite avec 15 à 20 centimètres cubes de chloroforme. L'extrait chloroformique étendu d'eau sera distillé à siccité. Le résidu sera dissous dans la plus petite quantité possible de lessive de soude; on filtrera s'il est nécessaire, et le filtre sera lavé avec le moins d'eau possible. La solution sera fortement acidulée avec de l'acide chlorhydrique et placée au frais. Après deux ou trois jours, la santonine sera recueillie sur un filtre, lavée avec une solution de soude à 8 0/0, et les produits rassemblés seront desséchés à 110°. On doit ajouter à la somme de santonine trouvée 0,002 milligrammes pour

chaque 10 centimètres cubes de solution de soude employée pour le lavage. D'après le même auteur, on peut trouver dans le bon Semen-Contra 2,06 0/0 de santonine, et dans les débris de crible 1,16 0/0. On doit aussi tenir compte de la richesse en huile essentielle 2,25 0/0, et environ 3 0/0 de matière grasse et de résine (Voy. aussi Jahresb. f. Pharm., 1878, p. 84).

Enfin on peut avoir à doser de la santonine dans les pastilles que l'on trouve dans le commerce et que l'on administre comme vermifuge aux enfants. On pourra avoir recours dans cette circonstance, au procédé proposé par M. Rieckher (New Report Pharm., t. XV, p. 556), et qui est basé sur la solubilité du principe actif dans le chloroforme, qui ne dissout pas le sucre.

On prend un tube de 60 centimètres de longueur et jaugeant 60 centimètres cubes; on le dessèche le mieux possible, puis on y introduit un bourrelet de coton, sur lequel on ajoute la poudre obtenue en pulvérisant deux pastilles, et qui a été préalablement desséchée et pesée; un deuxième tampon de coton est appliqué sur la matière. L'une des extrémités du tube est engagée dans un ballon séché à 100° et pesé. On lessive par une trentaine de grammes de chloroforme, puis, quand tout a passé, on ajoute une douzaine de gouttes qu'on recueille sur un verre de montre, cette fois, et qu'on évapore à une douce chaleur; s'il n'y a aucun résidu de santonine, on n'a qu'à chasser le chloroforme du ballon, pour obtenir à l'état de santonine facile à peser, tout ce qui avait été dissous de ce principe immédiat. L'auteur a opéré sur bien des pastilles; le rendement a été variable, souvent nul; il n'a jamais dépassé la valeur d'un demi-grain.

Falsifications. — Les falsifications de la santonine sont relativement rares; cependant M. William Stevenson (Pharmaceut. Journal, novembre 1878) a trouvé dans un échantillon

adultéré jusqu'à 63 0/0 d'acide borique, en petits cristaux ayant le même aspect que le médicament pur. Pour reconnaître cette fraude, il suffit de chauffer légèrement la substance sur un morceau de papier blanc; si la santonine est pure, elle se liquéfie sans crépitation, en laissant le papier un peu plus gras; en se refroidissant elle cristallise sous forme d'une masse de couleur jaune. La santonine mélangée d'acide borique, dans les mêmes conditions, crépitera en se gonflant, comme font les sels qui perdent leur eau de cristallisation et, l'acide privé de son eau, se montrera sous forme d'une poudre blanche sur le papier enduit de santonine comme précédemment.

On y a signalé aussi la présence du sucre, de la gomme arabique pulvérisée, de crème de tartre soluble. Mais une falsification de cette nature serait facilement mise en évidence par la simple action de l'eau; l'acide stéarique insoluble dans l'alcool froid, et même le mica insoluble dans les dissolvants de la santonine, auraient servi à l'adultération.

Enfin on aurait rencontré de la santonine mêlée de strychnine, ce qui aurait causé plusieurs cas d'empoisonnement en Allemagne et en Angleterre. Nous verrons ce qu'il faut penser à cet égard, quand nous aborderons l'étude physiologique et thérapeutique de la santonine. Quoiqu'il en soit, il ne peut être question ici d'une falsification, mais bien d'une erreur regrettable causée par la ressemblance des deux substances. Cette adultération possible impose par conséquent au pharmacien la nécessité d'examiner tout échantillon de santonine pénétrant dans son officine. La recherche n'est d'ailleurs ni compliquée, ni dispendieuse. On prélève 2 grammes du produit sur lesquels on verse 6 grammes d'eau distillée; on agite et on filtre. On additionne la liqueur filtrée de 1 à 2 grammes d'une solution saturée à froid d'acide picrique. Il ne doit se produire ni trouble ni précipité. Ce procédé permet

de reconnaître 1/1000 de strychnine dans la santonine. La santonine restée sur le filtre est ajoutée à la provision.

Les effets sur l'organisme, les plus remarquables, sont sans contredit ceux que cet agent exerce sur la vision. Comme pour le Semen-Contra, on observe une dyschromatopsie spéciale, que des doses de 0,25 de santonine suffisent à produire. Au bout d'une demi-heure ou plus, suivant la dose, les sujets soumis à l'action de ce médicament voient les objets colorés en jaune et comme estompés ; plus rarement la teinte est verte ou rouge. D'après Martini (C. R. A. Sc., 1858) les doses influent sur la coloration que prennent les objets. Avec la quantité précédemment indiquée, les effets sont intermittents et ne durent pas plus d'un jour.

Le sujet à qui on a administré de la santonine se trouve, d'après M. Edm. Rose, de Berlin (Arch. path. anat., t. XXVIII, n° 1 et 2, 1870), dans l'incapacité de percevoir la lumière violette. Les anomalies de la vision consistent chez lui en : 1° Une réduction du spectre aux dépens de son extrémité violette, et pouvant aller jusqu'à déterminer dans la rétine une insensibilité complète pour les rayons bleus ; 2° une réduction analogue, mais ordinairement beaucoup moindre, du spectre aux dépens de son extrémité rouge ; 3° enfin une coloration jaune ou jaune verdâtre des objets perçus.

Le même auteur a encore signalé la production par la santonine d'hallucinations de la vue, c'est-à-dire de sensations visuelles sans excitation extérieure. Ce phénomène est indépendant de la vision jaune ou violette et ne l'accompagne guère que dans le tiers des cas. Beaucoup plus rarement, les hallucinations s'irradient dans le domaine de l'olfaction, du goût ou du toucher. On a tenté d'expliquer de différentes manières la production de la dyschromatopsie santonique, mais parmi les diverses interprétations qu'on a données de ce phénomène, aucune n'est établie sur des bases certaines.

C'est ainsi que Martini allègue « une action moléculaire sur la rétine, par laquelle sont changées la tension et la réaction vibratoire des molécules nerveuses, sous l'influence des rayons lumineux. » (Arch. path. anat., t. XVI, p. 233.)

Suivant Giacomini, la santonine s'oxyderait dans l'économie et colorerait l'humeur aqueuse de l'œil et tous ses milieux. Mais M. le docteur Ed. Rose et plusieurs autres expérimentateurs ont démontré récemment que, sous l'influence de la santonine, il n'y avait coloration en jaune ni des milieux de l'œil, ni du sérum du sang, ni d'aucun tissu ; cette modification serait spéciale aux urines.

M. Drivon (l. c.) tente d'expliquer le phénomène par une action congestive toute spéciale sur la rétine.

M. Schultze (ex Wecker, Tr. mal. des yeux, 2^e éd., vol. II, p. 449) pense que ces divers phénomènes peuvent s'expliquer par une augmentation d'intensité dans la coloration de la tache jaune. Il insiste sur ce fait que les sujets soumis à la santonine, avant d'avoir une rétine complètement insensible aux rayons violets, ou même lorsqu'il en est déjà ainsi, voient en violet, au début de l'intoxication, les objets qui les entourent. Il interprète ce curieux désordre par le fait d'images persistantes teintées de la couleur complémentaire du jaune, c'est-à-dire violettes. La santonine produit en effet vers la tête des congestions passagères, qui favorisent singulièrement l'apparition des images persistantes.

Enfin le daltonisme santonique est peut-être dû à l'action directe de la drogue sur le nerf optique, opinion à laquelle M. Ed. Rose semble se rattacher.

La santonine administrée à faibles doses ne produit pas de manifestations bien marquées ; à doses élevées, elle donne lieu à des vomissements, du météorisme : l'appétit et les forces diminuent. Quelques jours d'un traitement suivi par ce médicament suffisent à produire ces effets. Administrée

sans réserve, elle peut donner lieu à des accidents d'une certaine gravité chez les enfants, qui ne la supportent pas toujours bien, comme viennent en témoigner les cas observés par MM. Lohrmann (1862), Sieveking (1871), Andant (1872), Duclaux (1876), Binz (1877). Dans ces divers empoisonnements les petits malades ont présenté des vomissements, des éruptions cutanées, de la dilatation des pupilles, de la dyspnée, un ralentissement du pouls, et particulièrement des crises de convulsions intermittentes plutôt cloniques que toniques. La guérison a toujours été obtenue.

Nous citerons, comme type, le cas publié par M. Binz et dont l'observation recueillie par le père lui-même, médecin à Bonn, présente un grand caractère de précision.

« Enfant de 25 mois sans antécédents. A 6 heures du matin, administration de deux tablettes de santoline (la pharmacopée allemande en contient deux sortes à 0,05 cent. et 0,025 milligr.). A 4 heures du soir, apparition subite de convulsions cloniques dans la moitié gauche de la face, débutant par l'angle de la bouche, envahissant ensuite spécialement les muscles orbitaires avec localisation consécutive du côté gauche. Dilatation pupillaire surtout du côté gauche. Quelques minutes après, spasmes cloniques du membre supérieur gauche. Voix tremblante, puis éteinte. Un quart d'heure après, court spasme tonique du côté gauche de la face et du bras gauche.

5 heures et demie. — Nouvel accès de 10 minutes de durée.

7 heures. — Convulsions du côté gauche de la face et du bras correspondant, qui, à 7 heures et demie, s'irradient dans la jambe gauche. Dilatation pupillaire, strabisme à gauche des deux yeux.

8 heures. — Convulsions des muscles abdominaux et thoraciques ; la moitié droite de la face est atteinte à son tour ;

strabisme à droite ; convulsions des mâchoires. Respiration faible et lente.

8 heures un quart. — Selles involontaires, vomissements ; spasmes cloniques du membre inférieur droit.

9 heures trois quarts. — Le calme revient.

Le lendemain, à 8 heures du matin, spasmes de la moitié gauche de la face et de la main correspondante, analogues à ceux qu'on avait observés la veille à 4 heures du soir. Ces spasmes se renouvellent trois fois dans ce même jour.

Le surlendemain, nouveaux accès convulsifs faibles survenant par intervalle de 5 heures environ. Enfin, on constate encore un ou deux accès dans le cours des troisième et quatrième jour. Puis, tout rentre dans l'ordre, et il n'y a plus aucune trace de convulsions dans la suite.

Malgré ces témoignages fournis par l'observation clinique, les uns ont voulu voir dans ces désordres pathologiques de simples convulsions vermineuses, les autres ont mis ces accidents sur le compte d'une adultération de la santonine.

Se fondant sur ce qu'une fois, par mégarde, la Santonine du commerce s'est trouvée souillée de strychnine dans une grande fabrique étrangère de produits chimiques, puis ensuite distribuée sous forme de pastilles, qui ont donné lieu à de graves accidents, on a voulu attribuer tous les cas d'empoisonnement à un mélange des deux substances. Nous pensons qu'une erreur de ce genre, aussi grave, peut s'être produite une fois accidentellement, mais qu'elle ne peut se renouveler fréquemment, surtout depuis que l'attention a été éveillée à ce sujet. Nous croyons donc qu'il faut mettre sur le compte de la Santonine les accidents observés. L'expérimentation physiologique vient d'ailleurs confirmer cette manière de voir.

Physiologie. — La Santonine, proprement dite, se prête mal aux expériences à cause de son insolubilité ; malgré cette difficulté, je l'ai administrée en solution dans l'eau

chaude et dans l'alcool et j'ai constaté des effets semblables à ceux que j'ai obtenus, d'une façon beaucoup plus commode, au moyen du santonate de soude, dont l'emploi ne présente pas le même inconvénient. C'est donc avec ce sel que j'ai opéré.

Je l'ai donné à divers animaux par la voie hypodermique, en injection sous-cutanée et par la voie stomacale, au moyen de la sonde œsophagienne. Je consignerai tout d'abord ici une remarque qui présente une certaine importance. Ne trouvant pas, dans le premier échantillon de sel que j'employais, une action aussi toxique que je m'y serais attendu, d'après l'observation clinique et les assertions de M. Binz, et voulant éliminer une cause d'erreur possible de ce côté, je m'en procurai d'autres spécimens dans diverses maisons de droguerie, j'en fis faire et j'en préparai moi-même d'après le procédé Lepage, de Gisors, relaté à la partie chimique du présent travail, et qui donne un sel titrant bien 50 0/0 de Santonine.

Voici la relation de quelques-unes de mes expériences.

Exp. I. — Lapin. — 40 centigrammes de santonate de soude, en injection sous-cutanée (solution à 20 0/0.)

Au bout de 7 minutes, secousse tétanique qui fait tomber l'animal sur le côté, les deux paires de membres écartées; il se relève aussitôt. 8 minutes après, 2^e secousse analogue. Puis encore 2 secousses moins nettes à intervalles plus éloignés. Sauf un peu d'hébétude consécutive, tout se borne là.

Exp. II. — Chien. — 2 grammes santonate de soude (solution à 20 0/0) en injection sous-cutanée. Aucun effet appréciable.

Exp. III. — Chien d'environ 1 an et demi, 8 kilogrammes. — 2 grammes santonate de soude dans 25 grammes d'eau administrés au moyen de la sonde œsophagienne,

Vingt minutes après, l'animal paraît fatigué et abattu; il se couche, ferme les yeux, et tombe en légère somnolence; trois quarts d'heure après il n'y paraît plus.

Exp. IV. — Chien d'un an, 7 kilogrammes 300.

1° 4 heures 4 minutes. — 1 gramme santonate de soude en injection sous-cutanée dans l'aîne (sol. 20 0/0).

2° 5 heures 5 minutes. — 2 grammes en injection sous-cutanée dans les aînes.

On n'observe rien d'anormal.

3° 6 heures 5 minutes. — 2 grammes dissous dans 30 grammes d'eau sont donnés par la sonde œsophagienne.

A 6 heures 37 minutes. — Incertitude dans la marche, tressaillements au moindre bruit, secousses dans les oreilles; puis il se produit pendant quelques secondes une sorte d'ivresse; les membres comme paralysés s'entrecroisent, et enfin l'animal tombe en proie à une attaque épileptiforme.

L'animal couché sur le côté est rendu rigide par une convulsion tonique, qui le courbe d'abord en opisthotonos, puis en emprosthotonos; les mâchoires, d'abord écartées au moment de la chute, se rapprochent par saccades et avec claquements, les lèvres restent relevées. De la position arquée en emprosthotonos, on passe par une détente progressive à la normale. Alors vient le stade des convulsions cloniques, commençant par des claquements de mâchoires pour se continuer par des mouvements désordonnés du corps et des membres, dont la rapidité s'accroît jusqu'à simuler, dans le vide, une apparence de marche très rapide. Puis, le chien se relève après plusieurs respirations profondes et, l'œil hagard, visiblement en proie à une hallucination, il se met à errer en tous sens, sans but, s'arrêtant subitement par instants comme si une vision effrayante l'assaillait tout à coup; il n'aboie pas. On remarque à ce moment qu'il a un peu de bave au museau. Dans la suite, cette hallucination disparaît rapidement, mais l'animal reste encore pendant quelque temps ahuri et titubant; les pattes antérieures sont trop rapprochées, et l'équilibre n'est pas toujours satisfaisant.

Jusqu'à 7 heures et demie, heure à laquelle je cesse l'observation, rien ne vient troubler de nouveau l'état normal.

Exp. V. — Chien d'un an, 7 kilogrammes 600.

6 heures 22 minutes. — 4 grammes de santionate de soude dissous dans 30 grammes d'eau, introduits dans l'estomac au moyen de la sonde.

Symptômes précurseurs consistant en secousses tétaniques et, à 6 heures 50 minutes, attaque épileptiforme, comme ci-dessus, suivie d'hallucinations avec cris moins violents cependant qu'avec l'essence. L'animal erre en tous sens, cherchant à mordre et hurlant quand on veut l'attraper ou lorsqu'on lui tend un objet. Cet état dure jusqu'à 7 heures 10 minutes. Un stade d'abattement lui succède; pendant sa durée, je constate un ralentissement du pouls et un abaissement de la température.

En somme, comme on le voit, en comparant les observations relatives à l'essence de Semen-Contra et celles qui ont trait à la Santonine, ces deux principes actifs offrent une analogie frappante au point de vue de leurs effets physiologiques. La Santonine est donc bien un agent toxique.

Les effets cliniques consistent en : nausées, vomissements, coliques, diarrhée; malgré les propriétés convulsivantes du médicament, on note un ralentissement du pouls et un abaissement de la température; on observe de la dyspnée, de la dyschromatopsie dont nous avons parlé, de l'insomnie, de la céphalalgie et une stupeur générale. Une intoxication plus violente se révèle par des accidents convulsifs épileptiformes, du trismus, de l'opisthotonos; puis le sujet tombe dans un coma profond accompagné d'incontinence d'urine et des matières fécales. Diverses éruptions cutanées peuvent aussi accompagner ces symptômes. La Santonine apparaît dans les urines au bout de dix minutes à une heure suivant la dose; elle s'élimine par les reins en vingt-quatre heures à deux jours.

Une conséquence, qui découle naturellement de l'exposé précédent, c'est que l'on doit administrer la Santonine avec ménagement, tout au moins chez les enfants, dont la susceptibilité particulière vis-à-vis de certains médicaments est bien connue. Les cas d'innocuité, observés après la prise de doses élevées, doivent être mis sur le compte de l'insolubilité de ce sel.

L'emploi médical de la Santonine est assez restreint. On l'a donnée contre les ascarides lombricoïdes; le sel arrive en partie inaltéré dans l'intestin où il se dissout et empoisonne les vers ou, suivant d'autres auteurs ne fait que les étourdir, ce qui rend compte de l'utilité du purgatif comme moyen d'expulsion. Kuchenmeister ayant démontré que les ascarides meurent dans une solution huileuse de Santonine, MM. Lewin et Casparo pensèrent qu'il devait en être de même dans l'intestin et recommandèrent tout dernièrement (Berlin, Klin. Wochenschr., juillet 1883) l'emploi d'une potion huileuse à la Santonine, mode d'administration qui éviterait l'absorption stomacale, inutile sinon nuisible, de ce principe.

Le fait suivant que nous avons communiqué à la Société de Biologie dans le courant de décembre 1883, nous fait concevoir des doutes à cet égard.

Un chien à qui j'avais injecté sous la peau 1 gr. de santonate de soude eut, une demi-heure après, une selle diarrhéique muqueuse, jaunâtre, d'environ 100 gr., contenant une douzaine d'ascarides *morts* et ne renfermant aucun anneau de tœnia, helminthe si fréquent chez ces animaux. Les selles antérieures ne renfermaient pas d'ascarides. Le santonate de soude, donné par la voie hypodermique, a donc amené la mort et l'expulsion de ces parasites; ce sel serait par conséquent vermifuge en injection sous-cutanée.

On a aussi préconisé la Santonine en lavements contre les oxyures vermiculaires. M. Harley (Jear. Book of Pharm.,

1871, p. 384) l'a injectée, avec succès, à l'état de santionate de soude, dans la vessie d'un malade atteint d'un distome donnant lieu à de l'hématurie.

Les doses vermifuges sont de 0,05 cent. à 0,20 cent. pour les enfants; 0,20 à 0,40 cent. pour les adultes. On l'associe souvent à un purgatif. On en fait un sirop, des biscuits, des pastilles.

Son utilité dans les maladies des yeux (Guépin, C. R., A. Sc., 1860), ses propriétés fébrifuges basées sur son action parasiticide, sont très contestables.

On ne lui connaît pas de contrepoison véritable; dans les cas d'empoisonnement, on a recours aux vomitifs, au chloroforme, au chloral et aux excitants diffusibles à l'alcool et à l'éther.

CONCLUSIONS

Le Semen-Contra officinal ou d'Alep est produit par l'*Artemisia maritima* L. Parmi les nombreuses formes qui se rattachent à cette espèce, la variété désignée sous le nom de *A. maritima* « pauciflora Webb. est celle qui correspond plus particulièrement à la drogue.

Le Semen-Contra de Russie est donné par l'*Artemisia fragrans* Willd., qui n'est-elle-même, pour beaucoup d'auteurs, qu'une variété d'*A. maritima*.

Le Semen-Contra de Barbarie est fourni par l'*Artemisia herba alba* Asso.

Le principe actif est sécrété par des glandes formées de deux séries pluricellulaires accolées ; dans chaque série, le premier article inférieur sert de pied, les supérieurs sont sécréteurs : leurs produits se déversent dans la poche engendrée par le décollement de leur cuticule.

Les effets physiologiques de l'essence de Semen-Contra consistent essentiellement en attaques épileptiformes et en hallucinations. La succession des symptômes morbides a lieu dans l'ordre suivant, formant dans l'attaque type autant de stades parfaitement isolés : Phénomènes précurseurs se présentant sous forme de secousses musculaires tétaniques, chute et convulsions toniques, convulsions cloniques désordonnées, hallucinations avec délire furieux, stupeur consécutive.

L'action de la Santonine est identique sauf quelques divergences de détail, en rapport particulièrement avec l'absence de l'odeur qui, dans l'essence de Semen-Contra, offre un caractère si désagréable. Nous retrouvons, en effet, encore ici, les attaques épileptiformes et les hallucinations.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la thèse,

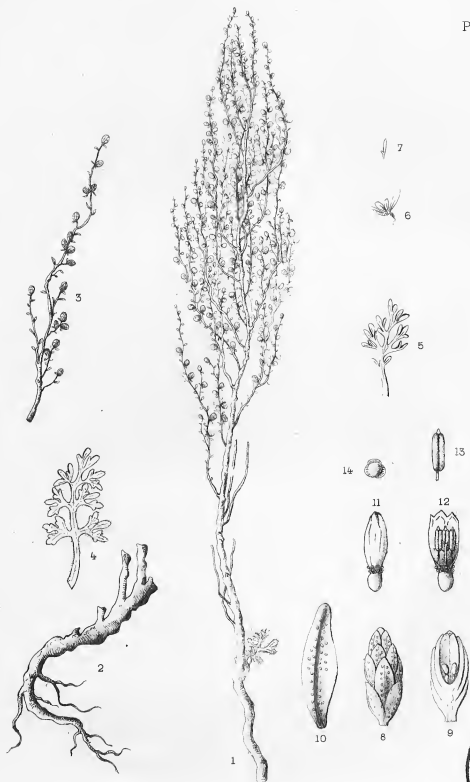
CHATIN.

Vu et permis d'imprimer,
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Archiv. der Pharm. de Brandes*, art. divers.
 Baier. — *De artemisiâ*, 1720.
 Bouillon-Lagrange. — *Obs. s. l'emploi en médecine de l'huile extr. des semences du Semen-Contra* (*Journ. de ph^{ie}*, VII, 542).
 Baika. — *Nova act. Nat. Cur.*, XIII, t. XLIII. — *Description de la plante qui produit la Semencine de Barbarie et d'Orient* (*Journ. de ph^{ie}*, XII, 528).
 Besser. — *De Seriphidiis seu de sectione tertiâ Artemisiarum Linnæi dissertatio botanica*, 1833. — *Monographia Artemisiarum* (*Mem. Acad. St-Petersbourg*, 1844).
 Berg. — *Pharmazeutischen Waarenkunde*, Berlin, 1863.
 Berg et Schmidt. — *Darstellung un-l Beschreibung off. Gew.*
 Berthelot et Jungfleisch. — *Traité de Chimie organique*.
 Boreau. — *Flore de France*.
 Baillon. — *Monographie des composées* (*Hist. des pl.*, 1882, et *Dict. de bot.*).
 Bentley et Trimen. — *Medicinal Plants*.
 Candolle (de). — *Prodrome*, vol. 6, et *Flore française*, IV.
 Calloud. — *Journ. de pharmacie et chimie*, t. XV, p. 106.
 Cazin. — *Plantes médicinales indigènes*.
Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales, articles divers.
 Delile. — *Flore d'Egypte*.
 Della Chiaja. — *Note sur le Semen Contra* (*ex Bull. sc. méd. de Férussac*, t. V, p. 60).
 Drivon. — *Thèse*, Montpellier, Pharmacie, 1865.
 Flückiger. — *Lehrbuch der pharmakognosie des Pflanzenreichs*, Berlin, 1867.
 Flückiger et Hanbury. — *Pharmacographia*.
 Guibourt. — *Hist. nat. des drog. simples*, 1^{re} éd. et 7^e, revue par M. Planchon.
 Gmelin. — *Flora Sibirica*.
 Grenier et Godron. — *Flore de France*.
 Gubler. — *Commentaires thérapeutiques du Codex*, 1874.
Jahresbericht für pharmacie und pharmakognosie, articles divers.
Journal de pharmacie et de chimie. Articles divers.
 Kitaibel. — *Icones plantarum Hungariæ*.
 Kleiner. — *De Semine Cinæ ejusque preparatis*, Turini, 1843.
 Kossmann. — *Journ. de pharmacie et chimie*, 3^e série.
 Linné. — *Species*.
 Lamarck. — *Flore de France*.
 Luersen. — *Traité allemand de bot. médicale et pharmaceutique: phanérogames*, p. 1135, 1883.
 Mèrat et Delens. — *Dict. de mat. méd.*
 Méhu. — *Thèse de doctorat*, Paris, 1865.
 Michel. — *De artemisiis usitatis Pragæ*, 1834.
 Pereira. — *Elem. de mat. méd.*
 Planchon. — *Traité des drog. simp.*
 Rapp. — *Über das santolin Heilbronn*, 1838.
 Reichenbach. — *De Artemisiis Gottingæ*, 1775.
 Spach. — *Suites à Buffon*, X, 167.
 Trousseau et Pidoux. — *Traité de thérapeutique*.
 Walkenroder. — *Rech. chim. et pharm. sur la semencine*, *Bull. sc. méd. de Férussac*, XXVII, 175.
 Willkomm. — *Bot. Zeitung*, 1872.
 Et mémoires et notes diverses cités dans le cours du texte.



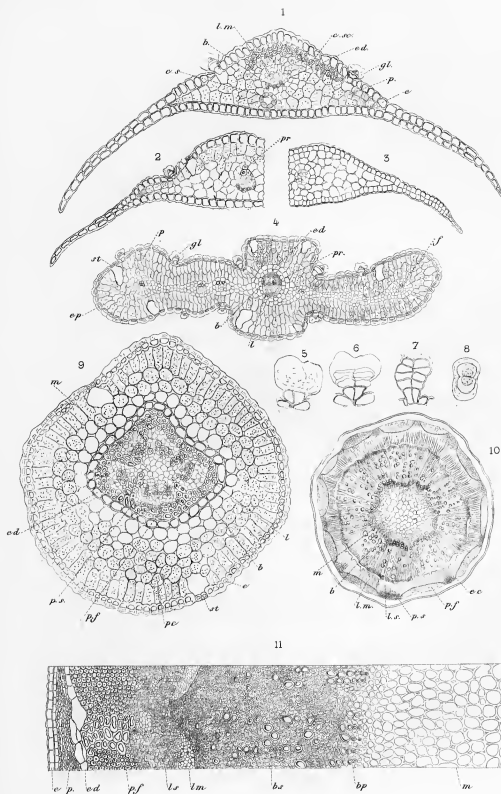


P. Maric del.

V. Thonnal sc.



1-8. Plante mère du Semen Contra — 8-14. Semen Contra.



11



EXPLICATION DES PLANCHES

Planche 1.

- Fig. 1. — Plante-mère du Semen-Contra d'Alep: tige florifère réduite d'un tiers environ.
- Fig. 2. — Sa racine et sa souche sur laquelle on voit l'insertion des bases de tiges.
- Fig. 3. — Un ramuscule florifère grossi.
- Fig. 4. — Une feuille basilaire, jeune, pubescente.
- Fig. 5. — Une feuille prise à la base de l'inflorescence et complètement glabre.
- Fig. 6-7. — Feuilles florales de plus en plus réduites, que l'on rencontre le long des axes de ramification de l'inflorescence; les plus petites du haut sont très fréquentes dans le Semen-Contra officinal.
- Fig. 8. — Un capitule de Semen-Contra grossi.
- Fig. 9. — Sa section médiane montrant les fleurs.
- Fig. 10. — Une bractée moyenne plus grossie.
- Fig. 11. — Une fleur isolée montrant les glandes massées à la base du tube de la corolle.
- Fig. 12. — Une coupe médiane de la même.
- Fig. 13. — Une étamine isolée.
- Fig. 14. — Un grain de pollen.

Planche 2.

- Fig. 1. — Semen-Contra; une bractée externe, e., épiderme; gl., glandes; c. sc., cellules scléreuses; p., parenchyme; ed., endoderme; l. m., liber mou; b., bois; c. s., canal sécréteur.
- Fig. 2. — Une bractée moyenne: pr., péricycle sclérifié.



- Fig. 3. — Une bractée interne.
- Fig. 4. — Feuille: ep., épiderme; gl., glandes; st., stomate; p., parenchyme; f., faisceau libéro-ligneux; ed., endoderme; pr., péricycle; l., liber mou; b., bois.
- Fig. 5. — Glande vue sur une coupe long. d'écaille involucre.
- Fig. 6. — Une semblable après l'action des réactifs éclaircissants et colorants.
- Fig. 7. — Glande prise sur la corolle.
- Fig. 8. — Glande vue d'en haut.
- Fig. 9. — Un petit axe terminal d'inflorescence: e., épiderme; st., stomate; p. c., parenchyme cortical; ed., endoderme; p. s., péricycle scléreux; p. f., péricycle fibreux; l., liber mou; b., bois; m., moelle.
- Fig. 10. — Plante-mère du Semen-Contra officinal. Vue d'ensemble d'une coupe de la tige en son milieu: ec., écorce; p. f., péricycle fibreux; p. s., péricycle scléreux; l. s., liber sclérifié; l. m., liber mou; b., bois; m., moelle.
- Fig. 11. — Un segment de la coupe précédente très grossi: e., épiderme; p., parenchyme cortical; ed., endoderme; p. f., péricycle fibreux; l. s., liber sclérifié; l. m., liber mou; b. s., bois secondaire; b. p., bois primaire; m., moelle.

